

## Evaluasi Penggunaan Antibiotik dan Profil Kuman pada Seksio Sesarea di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Pasuruan

Rika Yulia<sup>1</sup>, Fauna Herawati<sup>1</sup>, Abdul K. Jaelani<sup>2</sup>, Wirda Anggraini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Pasuruan, Pasuruan, Indonesia

### Abstrak

Infeksi Luka Operasi (ILO) adalah salah satu komplikasi pembedahan yang paling umum terjadi di dunia, terutama di negara berkembang. Penggunaan antibiotik profilaksis sebelum operasi yang tepat dapat mengurangi ILO. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan antibiotik dan kesesuaian penggunaan antibiotik pada seksio sesarea dengan peta kuman rumah sakit, Pedoman Penggunaan Antibiotik (PPAB) 2016, Formularium Rumah Sakit (RS), Formularium Nasional (Fornas), serta mengidentifikasi profil kuman penyebab ILO pada luka pasien. Metode penelitian menggunakan metode *cohort prospective* melalui penelusuran data terhadap rekam medik pasien yang menjalani tindakan operasi seksio sesarea di salah satu rumah sakit di Kabupaten Pasuruan periode Maret–Mei 2017, yaitu data penggunaan antibiotik (jenis antibiotik, dosis, waktu pemberian) dan data peta kuman bulan Januari–Maret 2017 terkait resistensi antibiotik. Analisis data berupa deskripsi profil penggunaan antibiotik, kesesuaian penggunaan antibiotik pada pasien seksio sesarea dengan pedoman, dan profil kuman penyebab ILO. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik pada pasien seksio sesarea adalah ampicilin/sulbaktam 37%, sefuroksim 34%, seftriakson 24%, sefazolin 5%, metronidazol 1%, dan gentamisin 1%. Kesesuaian berdasarkan jenis antibiotik secara berturut-turut 5% berdasarkan PPAB, 100% berdasarkan Formularium RS dan 63% berdasarkan Fornas. Hal ini disebabkan oleh pola sensitivitas sefazolin berdasarkan peta kuman bulan Januari–Maret 2017 semakin menurun. Kesesuaian berdasarkan dosis antibiotik 100% sesuai berdasarkan PPAB, Formularium RS dan Fornas. Kesesuaian berdasarkan dosis antibiotik dan waktu pemberian 92% sesuai berdasarkan PPAB. Kuman yang ditemukan pada luka pasien adalah bakteri *Hafnia alvei*.

**Kata kunci:** Antibiotik profilaksis, Infeksi Luka Operasi, seksio sesarea

## Evaluation of Antibiotics Use and Bacteria Profile of Caesarean Section at Regional General Hospital, Pasuruan

### Abstract

Surgical Site Infection (SSI) is one of the most common surgical complications in the world, especially in developing countries. Proper use of prophylaxis antibiotics in appropriate intraoperative procedures may reduce SSI. The aim of this study was to determine the profile of antibiotic used and the adherence of antibiotic in caesarean section to Hospital Guideline 2016, Hospital Formulary, National Formulary, bacteria profile that cause SSI on the patient's wound. Method used in this study was cohort prospective study design using record data of patients who underwent caesarean section surgery at Regional General Hospital of Pasuruan from March–May 2017, *i.e.* antibiotics usage data (type, dosage and time of delivery) and microbial pattern data about antibiotic resistance from January–March 2017. Data analysis was description of the profile of antibiotic use, adherence use of antibiotic of caesarean section inpatients to the guidelines, and profile of bacteria that cause SSI. The results showed that the use of antibiotics in caesarean section patients was ampicillin/sulbactam 37%, cefuroxime 34%, ceftriaxone 24%, cefazolin 5%, metronidazole 1%, and gentamycin 1%. Adherence by type of antibiotics was 5% based on Hospital Guideline, 100% based on Hospital Formulary and 63% based on National Formulary. This was due to a decrease of cefazolin sensitivity pattern from 20% to 0% in January–March 2017 period. Adherence of antibiotic dosage was 100% based on Hospital Guideline, Hospital Formulary and National Formulary. Adherence of time of delivery 92% was based on Hospital Guideline. Bacteria found in the wounds of patients was *Hafnia alvei*.

**Keywords:** Caesarean section, prophylaxis antibiotic, surgical site infection

**Korespondensi:** Dr. Rika Yulia, Sp.FRS., Apt., Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, *email:* rika\_y@staff.ubaya.ac.id

Naskah diterima: 7 Agustus 2017, Diterima untuk diterbitkan: 4 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Infeksi Luka Operasi (ILO) adalah infeksi dari luka yang didapat setelah operasi. Infeksi ini dapat terjadi 30–90 hari setelah operasi. ILO merupakan salah satu komplikasi pembedahan yang paling umum terjadi di dunia, terutama di negara berkembang. Risiko ILO relatif lebih tinggi terjadi di negara berkembang dibandingkan negara maju.<sup>1</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Haryati (2013) menyatakan prevalensi ILO pascabedah abdomen pada anak di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) selama tiga tahun yakni sebesar 7,2%. ILO merupakan 23,6% dari total infeksi nosokomial pascabedah abdomen di RSCM.<sup>2</sup> Departemen Ilmu Bedah RSCM melaporkan bahwa insiden ILO pascabedah abdomen pada pasien dewasa sebesar 10% sejak 1 Januari sampai 28 Februari 2007.<sup>3</sup>

Salah satu operasi yang juga banyak terjadi baik di negara maju maupun berkembang adalah seksio sesarea. Secara global, rata-rata kejadian seksio sesarea adalah 15% dari keseluruhan operasi.<sup>4</sup> Seksio sesarea adalah suatu tindakan operasi atau pembedahan pada perempuan yang akan melahirkan. Tindakan ini dilakukan ketika proses persalinan normal melalui vagina tidak memungkinkan karena berisiko komplikasi medis lainnya.

Sebagian besar sumber patogen kasus ILO adalah flora normal kulit, membran mukosa (selaput lendir) atau rongga viscera.<sup>5</sup> Mpogoro (2014) di dalam penelitiannya menunjukkan bahwa dari total 25 isolat bakteri yang positif, terdapat sebanyak 18 isolat sampel spesimen pus pada pasien operasi sesar dengan hasil 14 (63,6%) yang gram-negatif basil. Bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan organisme yang paling umum dengan 6 (27,3%) isolat, dan isolat lainnya sebanyak 5 (83,3%) adalah *Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) dan 1 (16,7%) merupakan *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Isolat lainnya termasuk 5 (22,7%) *Klebsiella*

*spp*, 3 (13,6%) *Escherichia coli*, 2 (9,1%) *Acinetobacter spp*, 2 (9,1%) *Pseudomonas spp*, 1 (4,5%) *Proteus spp*, 1, (4,5%) *Enterobacter spp*, 1 (4,5%) *Micrococcus spp*, dan 1 (4,5%) koagulase negatif *Staphylococcus spp*.<sup>6</sup>

Penggunaan antibiotik profilaksis pada intraoperasi secara tepat dapat mengurangi ILO. Antibiotik profilaksis diberikan kepada pasien dengan tujuan untuk mengurangi jumlah bakteri yang ada dan membantu pertahanan alami dari *host* sehingga infeksi dapat dicegah.<sup>7</sup> Penggunaan antibiotik profilaksis perioperatif yang adekuat dapat mengurangi laju angka kejadian ILO hingga mencapai 50%.<sup>8</sup> Selain itu, penggunaan antibiotik yang sesuai dapat membantu mengurangi kejadian resistensi terhadap antibiotik.

Penelitian yang dilakukan oleh Napolitano *et al.* (2013) menyatakan bahwa kepatuhan atau kesesuaian yang tinggi terhadap pedoman untuk antibiotik profilaksis bedah diperlukan sebagai pencegahan kejadian ILO.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Syachroni (2015) di RSUD Jakarta menyatakan bahwa ketepatan antibiotik profilaksis diketahui 96,8% tepat indikasi prosedur bedah, 21,5% tepat obat dan hanya 2,3% tepat waktu pemberiannya yaitu 60 menit sebelum operasi.<sup>10</sup>

Pengendalian penggunaan antibiotik dianggap perlu untuk dilakukan guna menekan kejadian resistensi antibiotik, salah satunya yaitu melalui program *antibiotic stewardship*/program pengendalian resistensi antibiotik, sebuah pendekatan kelembagaan atau sistem pelayanan kesehatan untuk mempromosikan dan memantau penggunaan antibiotik secara tepat dan bijak agar dapat mempertahankan efektivitasnya. Salah satu tahap penerapan program pengendalian resistensi antibiotik terhadap penggunaan antibiotik secara bijak adalah dengan melaksanakan suatu surveilans pola penggunaan antibiotik dan pola bakteri penyebab infeksi serta kepekaannya terhadap antibiotik dan melaporkannya secara berkala, sesuai dengan Peraturan Menteri Kesehatan

RI nomor 8 tahun 2015. Dengan demikian penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan dan kesesuaian antibiotik serta mengetahui profil kuman penyebab ILO pada seksio sesarea.

### Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional menggunakan desain studi *cohort prospective* melalui penelusuran data rekam medik pasien yang menjalani tindakan operasi seksio sesarea di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kabupaten Pasuruan pada bulan Maret sampai Mei 2017, yaitu data penggunaan antibiotik (jenis antibiotik, dosis, dan waktu pemberian) selama dirawat di rumah sakit, luaran ILO dalam kurun waktu 30 hari setelah operasi, dan data peta kuman pada bulan Januari hingga Maret 2017 yang diperoleh dari Laboratorium RSUD Kabupaten Pasuruan untuk mengetahui sensitivitas bakteri terhadap antibiotik.

Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien yang menjalani tindakan operasi seksio sesarea yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien operasi yang normoglikemik, normotermia dan tanpa indikasi infeksi, dan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah data pasien yang tidak lengkap meliputi waktu insisi, waktu pemberian antibiotik dan nomor telepon untuk menanyakan ada atau tidaknya kejadian infeksi luka operasi dalam 30 hari setelah operasi. Analisis data secara deskriptif berupa persentase jenis antibiotik yang digunakan untuk profilaksis infeksi luka operasi, kesesuaian penggunaan antibiotik pada pasien seksio sesarea dengan pedoman, dan profil sensitivitas kuman penyebab ILO. Penggunaan antibiotik dikategorikan sesuai apabila sesuai dengan Pedoman Penggunaan Antibiotik (PPAB), Formularium Rumah Sakit (RS) serta Formularium Nasional (Fornas). Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dengan nomor 025/S/KEPK/V/2017

dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya.

### Hasil

Selama periode pengambilan data terdapat total 204 pasien seksio sesarea, namun hanya 100 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 104 pasien tidak masuk ke dalam kriteria inklusi dikarenakan pasien mengalami infeksi serta data pasien yang tercantum di rekam medis tidak lengkap, baik berupa data waktu insisi, waktu pemberian antibiotik, atau nomor telepon sehingga tidak bisa dilakukan *follow-up*. Dengan demikian, jumlah pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini sebanyak 100 pasien.

#### Profil karakteristik pasien

Berdasarkan status pembayarannya, jumlah pasien terbanyak adalah menggunakan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) dan Penerima Bantuan Iuran (PBI) yaitu sebanyak 39 pasien (39%). Pada Tabel 1 terlihat bahwa jumlah pasien terbanyak berusia 21–26 tahun sebanyak 38 pasien (38%). Berdasarkan status kehamilan, sebanyak 39 pasien (39%) pada kehamilan pertama. Terdapat sebanyak tiga pasien (3%) dengan penyakit penyerta yaitu hipertensi kronis dan 97 pasien (97%) tanpa penyakit penyerta. Pasien yang mengalami seksio sesarea karena indikasi *emergency* sebanyak 80 pasien (80%). Sembilan belas pasien (19%) menjalani jenis operasi elektif, dan satu pasien (1%) menjalani jenis operasi semi elektif. Data durasi seksio sesarea hanya tercatat pada 26 pasien yaitu  $\leq 3$  jam (100%).

#### Profil penggunaan antibiotik

Pada Tabel 2 dapat dilihat profil penggunaan antibiotik pada pasien seksio sesarea. Profil penggunaan antibiotik pada bulan Maret–Mei 2017 di RSUD Kabupaten Pasuruan adalah ampicilin/sulbaktam 37%, sefuroksim 34%, seftriakson 24%, sefazolin 5%, metronidazol

**Tabel 1 Karakteristik Pasien yang Menjalani Operasi Seksio Sesarea di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Pasuruan**

Variabel	Jumlah Pasien (n=100)	Persentase (%)
<b>Status Pembayaran</b>		
BPJS PBI	39	39
BPJS Non-PBI	23	23
SPM	11	11
Umum	27	27
<b>Usia</b>		
≤20 tahun	7	7
21–27 tahun	38	38
28–34 tahun	35	35
≥35 tahun	20	20
<b>Status Kehamilan</b>		
Kehamilan ke-1	39	39
Kehamilan ke-2	28	28
Kehamilan ke-3	22	22
Kehamilan ke-4	8	8
Kehamilan ke-5	1	1
Kehamilan ke-6	1	1
Kehamilan ke-7	1	1
<b>Penyakit Penyerta</b>		
Tanpa penyakit penyerta	97	97
Dengan penyakit penyerta hipertensi kronis	3	3
<b>Jenis Operasi</b>		
<i>Emergency</i>	80	80
Elektif	19	19
Semi elektif	1	1
<b>Durasi Seksio Sesarea</b>		
≤3 jam	26	100
>3 jam	-	-

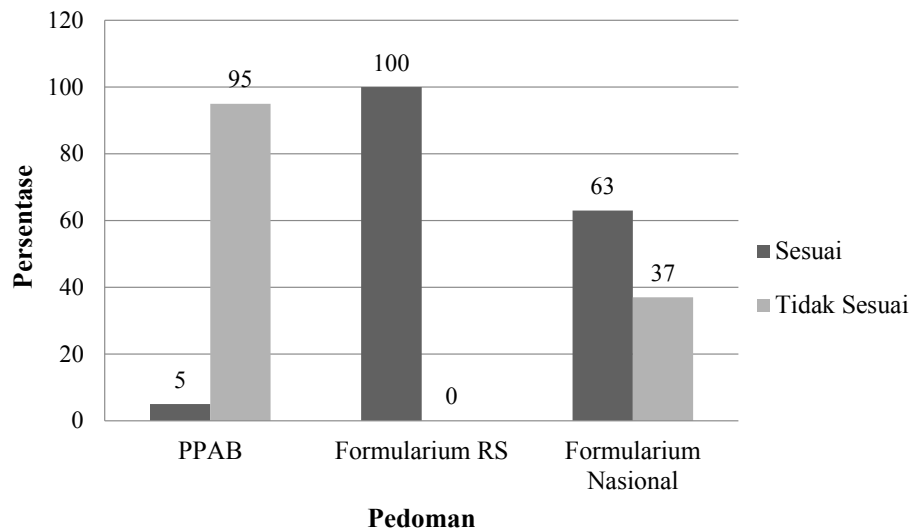
1%, dan gentamisin 1%. Berdasarkan PPAB, rute pemberian untuk antibiotik saat sebelum insisi adalah 100% intravena (IV). Pada saat 24 jam setelah operasi, sebanyak 96 pasien menggunakan oral dengan persentase sebesar 96%. Semua pasien menggunakan oral saat Keluar Rumah Sakit (KRS) dan kontrol.

Profil kesesuaian penggunaan antibiotik Pada Gambar 1, 2, dan 3 disajikan kesesuaian penggunaan antibiotik berdasarkan jenis, dosis, dan rute pemberiannya sesuai dengan pedoman terapi dan formularium. Kesesuaian berdasarkan jenis antibiotik secara berturut-turut adalah 5% berdasarkan PPAB, 100%

**Tabel 2 Profil Penggunaan Antibiotik sebelum Insisi**

Jenis Antibiotik	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Ampisilin/Sulbaktam	37	37
Sefuroksim*	34	34
Seftriakson	24	24
Sefazolin	5	5
Metronidazol*	1	1
Gentamisin*	1	1
Jumlah	100	102

Keterangan: \*=satu pasien menggunakan lebih dari satu antibiotik yaitu sefuroksim+metronidazol dan gentamisin.



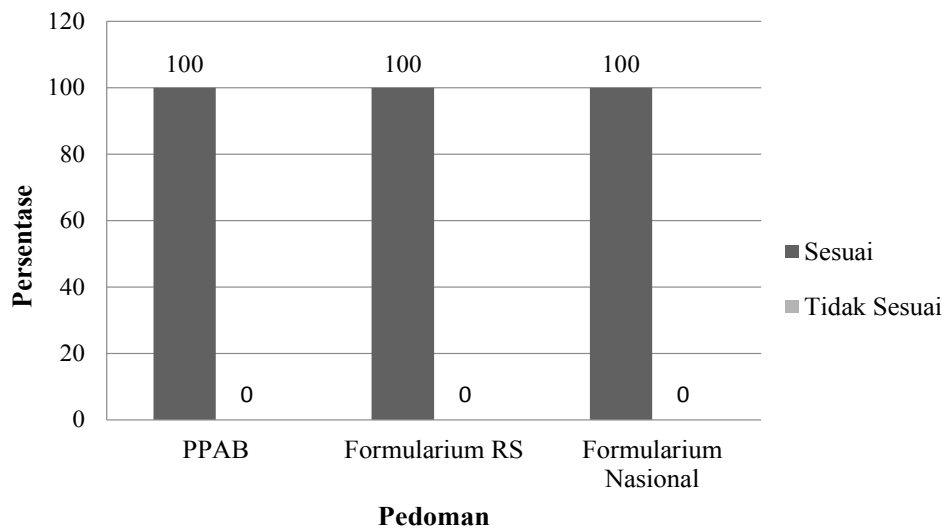
**Gambar 1 Profil Kesesuaian Berdasarkan Jenis Antibiotik**

berdasarkan Formularium RS dan 63% berdasarkan Fornas. Kesesuaian berdasarkan dosis antibiotik yaitu 100% sesuai berdasar pada PPAB, Formularium RS dan Fornas. Kesesuaian berdasarkan dosis antibiotik dan waktu pemberian yaitu 92% sesuai berdasar pada PPAB. Kesesuaian dosis antibiotik tidak memperhatikan berat badan, luas permukaan tubuh, tingkat keparahan infeksi dan komplikasi.

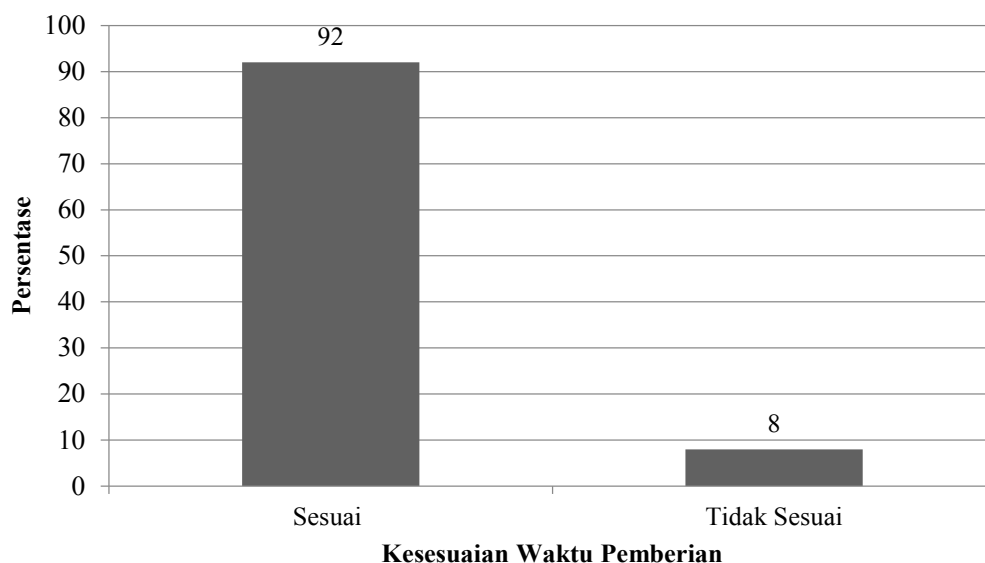
**Profil kuman penyebab ILO**

Dari 100 pasien yang menjalani seksio sesarea, terdapat dua pasien yang mengalami ILO.

Pasien pertama (X) mengalami ILO pada hari ke-13 setelah seksio sesarea dan pasien kedua (Y) pada hari ke-7 setelah seksio sesarea. Kejadian ILO diketahui ketika pasien kontrol. Pasien ILO diterapi dengan antibiotik *triple drug* yaitu seftriakson 2x1 g, gentamisin 2x80 mg dan metronidazol 3x500 mg sebagai terapi empiris hingga hasil kultur sampel pus keluar. Pada saat hari ke-4 perawatan luka pasien X ketika dirawat luka, kondisi luka pasien X masih tidak ada perbaikan, pusnya masih keluar banyak dan terdapat lubang pada bekas operasi namun hasil kultur belum



**Gambar 2 Profil Kesesuaian Berdasarkan Dosis Antibiotik**



**Gambar 3 Profil Kesesuaian Berdasarkan Waktu Pemberian Antibiotik**

jadi. Pada hari ke-4, antibiotik yang diberikan kepada pasien diganti menjadi meropenem 2x1 g, gentamisin 2x80 mg dan metronidazol 3x500 mg. Pada hari ke-6, pasien meminta untuk pulang paksa sehingga pengamatan tidak dapat dilanjutkan. Dalam merawat luka

pasien, terapi yang diberikan adalah normal saline (NS/NaCl), salep Bioplacenton® (*Placenta extract*, Neomisin Sulfat) dan salep Nebacetin (Neomisin Sulfat) yang diberikan sehari dua kali saat pagi dan sore. Dari kedua pasien tersebut, yang dilakukan kultur sampel pus

**Tabel 3 Hasil Kultur Sampel Pus Pasien X dan Kepekaan Terhadap Antibiotik**

Jenis Bakteri: <i>Hafnia alvei</i>	
Antibiotik	Hasil
Ampisilin/Sulbaktam	R
Sefuroksim	S
Seftriakson*	S
Sefazolin	I
Gentamisin*	S
Ampisilin	R
Tobramisin	S
Piperasilin	R
Piperasilin/Tazobaktam	S
Cefoxitin	S
Amikasin	S
Ciprofloxacin	S
Levofloxacin	S
Meropenem*	S
Trimetoprim-Sulfamethoxazol	S
Cefepim	S
Aztreonam	R
Ceftazidim	S
Minosiklin	S
Norfloxacin	S

Keterangan: S=*Susceptible*, I=*Intermediate*, R=*Resistant*, \*=antibiotik yang digunakan pasien

hanya pasien X saja karena pada luka pasien Y tidak keluar pusnya. Hasil kultur pasien X adalah terdapat bakteri *Hafnia alvei* dan hasil pemeriksaan pada kuman kepekaan pasien X dapat dilihat pada Tabel 3.

## Pembahasan

Berdasarkan pedoman antibiotik di RSUD Kabupaten Pasuruan pada tahun 2016, pilihan antibiotik pada tindakan seksio sesarea yaitu amoksisilin + asam klavulanat 1–2 g dan sefazolin 1–2 g secara IV. Antibiotik profilaksis diberikan 30 menit sebelum tindakan atau segera setelah penjepitan tali pusar. Dosis yang diberikan dapat ditambahkan apabila terjadi pendarahan lebih dari 1500 mL dan lama operasi lebih dari tiga jam. Selain itu, berdasarkan *American Society of Health System Pharmacist (ASHP) Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery*, antibiotik yang direkomendasikan adalah sefazolin, dan apabila pasien alergi antibiotik alternatif yang diberikan adalah klindamisin atau aminoglikosida.<sup>11</sup>

Suatu penelitian *cross-sectional* retrospektif terdahulu dilakukan oleh Oktaviani *et al.* (2015) di salah satu rumah sakit BUMN Kepulauan Riau pada periode bulan Maret 2014 sampai Februari 2015, yang bertujuan mengetahui besarnya angka kejadian ILO pada operasi seksio sesarea serta mengetahui pola dan kesesuaian penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien seksio sesarea terhadap PPAB 2011, ASHP *Therapeutic Guideline* 2012, dan *Drug Information Handbook 22<sup>nd</sup> Edition*. Hasil penelitian ini menunjukkan besarnya angka kejadian ILO akibat tindakan seksio sesarea yaitu sebanyak 9 pasien (6,4%) dari jumlah total 140 pasien, dan pola penggunaan antibiotik profilaksis yaitu seftriakson 55,7%, sefuroksim 34,3%, dan kombinasi seftriakson dan metronidazol 10%.<sup>12</sup>

Berdasarkan peta kuman pada bulan Januari hingga Maret 2017 di Laboratorium RSUD

Kabupaten Pasuruan, ampicilin/sulbaktam sesuai dikarenakan persentas sensitivitasnya berada di atas 50% yaitu 53%, sehingga masih banyak digunakan. Persentase sensitivitas untuk sefuroksim rendah yaitu hanya 16%, namun antibiotik ini banyak digunakan sehingga tidak sesuai dengan peta kuman rumah sakit. Berdasarkan hasil peta kuman, persentase sensitivitas seftriakson 61% dan antibiotik ini juga banyak digunakan sehingga sesuai dengan peta kuman. Persentase sensitivitas untuk sefazolin rendah yaitu hanya 15% dan antibiotik ini sedikit digunakan yaitu pada lima pasien. Hal ini menunjukkan bahwa pemilihan jenis antibiotik profilaksis memperhatikan hasil pemeriksaan mikrobiologi, meskipun sefazolin adalah jenis antibiotik profilaksis yang direkomendasikan oleh pedoman terapi. Penggunaan gentamisin hanya pada satu orang pasien yang sudah sesuai dengan peta kuman yaitu persentase sensitivitas gentamisin yakni sebesar 34%, yang berarti 34 dari 100 isolat positif sensitif terhadap antibiotik.

Berdasarkan penelitian ini, klinisi lebih menggunakan peta kuman dalam memberikan antibiotik, dikarenakan di RSUD Kabupaten Pasuruan setiap bulan dilakukan pemeriksaan sensitivitas antibiotik sehingga antibiotik yang diberikan sudah sesuai. Tingginya kesesuaian penggunaan antibiotik terhadap peta kuman ini memiliki dampak lebih bagus untuk pasien meski kesesuaian terhadap pedoman rendah karena dapat menurunkan angka kejadian resistensi sehingga sesuai dengan tujuan dari program *antibiotic stewardship*. PPAB RSUD Kabupaten Pasuruan terbaru yakni tahun 2016 dan dilakukan evaluasi setiap 1 tahun sekali. Dengan demikian, perlu dilakukan evaluasi PPAB kembali sesuai dengan peta kuman terbaru, sebab berdasarkan peta kuman untuk antibiotik sefazolin pada pasien seksio sesarea menurun hingga 0% pada bulan Maret.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Ziogos *et al.* (2010) yang bertujuan untuk melihat efektivitas dan keamanan di antara ampicilin/

sulbaktam 3 g dan sefuroksim 1,5 g menyatakan bahwa ampisilin/sulbaktam aman dan efektif seperti sefuroksim apabila diberikan untuk pencegahan infeksi setelah seksio sesarea.<sup>13</sup>

Terdapat dua jenis dosis sefazolin yang diberikan kepada pasien, yaitu 1 g dan 2 g. Pada tahun 2013, ASHP bersama dengan *The Infectious Diseases Society of America*, *The Society for Healthcare Epidemiology of America* selanjutnya merekomendasikan dosis sefazolin sebagai pemberian antibiotik profilaksis sesarea yaitu seharusnya sebesar 2 g untuk wanita berbobot kurang dari 120 kg dan 3 g untuk berat badan lebih dari 120 kg. Berdasarkan ASHP, penggunaan antibiotik ampisilin/sulbaktam hingga dosis 3 g pada pembedahan masih direkomendasikan untuk pasien usia dewasa. Penggunaan sefuroksim untuk profilaksis berdasarkan AHFS *Drug Information Handbook* yang diterbitkan oleh ASHP, dosis yang direkomendasikan adalah 1,5 g, sehingga penggunaan dari sefuroksim dengan dosis hingga 3g tidak sesuai.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Steinberg *et al.* (2009) menyatakan bahwa terdapat 113 ILO terdeteksi pada 109 pasien. Risiko ILO meningkat secara bertahap seiring dengan interval waktu antara infus antibiotik dengan waktu insisi (hubungan keseluruhan antara waktu dan resiko infeksi,  $p=0,04$ ). Hasilnya menunjukkan suatu hubungan yang konsisten antara waktu risiko *antimicrobial prophylaxis* (AMP) dan *surgical site infection* (SSI) dengan kecenderungan penurunan risiko yang terjadi bila AMP dengan sefalosporin dan antibiotik lainnya dengan waktu infus singkat diberikan dalam 30 menit sebelumnya insisi.<sup>15</sup>

Bakteri yang ditemukan di luka operasi pasien adalah bakteri *Hafnia alvei*. Bakteri ini ditemukan pada spesimen klinis, terutama dari kotoran pada manusia sehat, terkadang darah, dahak, urin, dan luka, abses, tenggorokan, rongga perut dan otopsi. Bakteri ini termasuk ke dalam golongan bakteri langka, akan tetapi secara signifikan dapat menyebabkan infeksi

oportunistik pada manusia. Infeksi oleh *H. alvei* dapat diobati dengan pemberian antibiotik tertentu, tetapi sering juga resisten terhadap beberapa antibiotik seperti *aminopenicillins*. Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam menilai kesesuaian dosis antibiotik, yaitu tidak memperhatikan berat badan, luas permukaan tubuh, keparahan infeksi, serta komplikasi atau kondisi klinis pasien.

### Simpulan

Jumlah penggunaan antibiotik pada pasien seksio sesarea di RSUD Kabupaten Pasuruan secara berturut-turut penggunaan ampisilin/sulbaktam yaitu sebesar 37%, sefuroksim 34%, seftriakson 24%, sefazolin 5%, metronidazol 1% dan gentamisin 1%. Kesesuaian berdasarkan jenis antibiotik secara berturut-turut adalah 5% berdasarkan pada Pedoman Penggunaan Antibiotik (PPAB), 100% berdasarkan pada Formularium Rumah Sakit (RS), dan 63% berdasarkan Formularium Nasional (Fornas), hal ini disebabkan pola sensitivitas sefazolin berdasarkan peta kuman pada bulan Januari hingga Maret tahun 2017 semakin menurun. Kesesuaian berdasarkan dosis antibiotik yaitu 100% sesuai berdasarkan PPAB, Formularium RS dan Fornas. Kesesuaian berdasarkan dosis antibiotik dan waktu pemberian adalah 92% sesuai berdasarkan PPAB. Kuman penyebab Infeksi Luka Operasi (ILO) di RSUD tersebut adalah bakteri *Hafnia alvei*.

### Pendanaan

Penelitian ini memperoleh dana hibah dari Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia.

### Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.



**Daftar Pustaka**

1. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control*. 2008;36(9):e1–12. doi: 10.1016/j.ajic.2008.06.003.
2. Haryati L, Pudjiadi AH, Irfan EKB Hegar B, Thayeb A, Amir I. Prevalence and risk factors for postoperative surgical site infections. *Sari Pediatri*. 2013;1(4):207–12. doi: 10.14238/sp15.4.2013.207-12
3. Kartadinata R. Surgical site infection of abdominal operation at RSCM (thesis). Jakarta: University of Indonesia; 2007.
4. Sørbye IK, Vangen S, Oneko O, Sundby J, Bergsjø P. Caesarean section among referred and self-referred birthing women: A cohort study from a tertiary hospital, northeastern Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11(1):55. doi: 10.1186/1471-2393-11-55.
5. Reichman DE, Greenberg JA. Reducing surgical site infection: A review. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(4):212–22.
6. Mpogoro FJ, Mshana SE, Mirambo MM, Kidenya BR, Gumodoka B, Imirzalioglu C. Incidence and predictors of surgical site infection following caesarean sections at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3:25. doi: 10.1186/2047-2994-3-25
7. Hall C, Allen J, Barlow G. Antibiotic prophylaxis. *Surgery*. 2012;30:651–8.
8. World Health Organization. Guidelines for safe surgery 2009: Safe surgery saves lives [Accessed on: 31<sup>st</sup> March 2017]. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598552eng.pdf>
9. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF, Collaborative Working Group. Evaluation of the appropriate perioperative antibiotic prophylaxis in Italy. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79532. doi: 10.1371/journal.pone.0079532.
10. Syachroni. Antibiotic prophylaxis compliance for clean-contaminated wounds in a district hospital Jakarta. *Health Science J Indonesia*. 2016;6(1):57–62. doi: 10.22435/hsji.v6i1.4493. 57-62
11. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(18):1839–88.
12. Oktaviani F, Wahyono D, Yuniarti E. Evaluation of antibiotic prophylaxis use toward incidence surgical site infection in sectio caesarea. *J Manag Pharm Pract*. 2015;5(4):247–50. doi: 10.22146/jmpf.156
13. Ziogos E, Tsiodras S, Matalliotakis I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Ampicillin/Sulbactam versus Cefuroxime as antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: A randomized study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:341. doi: 10.1186/1471-2334-10-341
14. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(18):1839–88.
15. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: Results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg*. 2009;250(1):10–6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ad5fca.

## Efektivitas dan Risiko Toksisitas Aminofilin Intravena pada Pengobatan Awal Serangan Asma

Amelia Lorensia<sup>1</sup>, Zullies Ikawati<sup>2</sup>, Tri M. Andayani<sup>2</sup>, Rivan V. Suryadinata<sup>3</sup>,  
Khaula A. A. Hantoro<sup>4</sup>, Lisma D. Firanita<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia,

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah

Mada, Yogyakarta, Indonesia, <sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas

Kedokteran, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, <sup>4</sup>Program Studi

Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

### Abstrak

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis pada saluran pernafasan yang mempunyai prevalensi global yang cukup besar. Perburukan penyakit asma berupa serangan asma yang menyebabkan peningkatan gejala asma dan penurunan fungsi paru secara progresif. Salah satu obat asma yang masih sering digunakan di Indonesia adalah aminofilin intravena. Aminofilin merupakan obat dengan rentang terapi sempit yang berisiko menyebabkan toksisitas obat, namun data perbandingan keuntungan efektivitas dan keamanan obat tersebut belum memadai. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas aminofilin intravena pada pengobatan awal serangan asma berupa perbaikan gejala asma dan kejadian toksisitas terkait gejala yang muncul dan kadar teofilin dalam darah di suatu rumah sakit di Surabaya, Indonesia. Penelitian ini menggunakan metode pra-eksperimental yang dilaksanakan sejak 2014 hingga 2016. Sebanyak 27 pasien terlibat dalam penelitian ini. Terapi yang diberikan adalah aminofilin intravena selama satu jam. Metode sampling yang digunakan adalah *consecutive sampling* dengan teknik analisis deskriptif dan jum. Semua subjek penelitian menunjukkan perbaikan gejala serangan asma dengan terapi aminofilin intravena selama satu jam, dan tidak ada yang mengalami toksisitas karena kadar teofilin dalam darah di bawah rentang terapi. Aminofilin masih efektif dalam mengurangi gejala pada serangan asma dan tidak menunjukkan risiko toksisitas.

**Kata kunci:** Aminofilin, efektivitas, serangan asma, toksisitas

## Effectiveness and Toxicity Risk of Intravenous Aminophylline in Exacerbation Asthma Treatment

### Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease in the respiratory tract that has a considerable global prevalence. The worsening of asthma is an asthma attack that causes asthma symptoms to increase and decreased lung function progressively. One of the most commonly used asthma medications in Indonesia is intravenous aminophylline. Aminophylline is a drug with a narrow range of therapies that is at risk of causing drug toxicity, but the comparative data on the efficacy and safety benefits of the drug are inadequate. This study aimed to determine the effectiveness of aminophylline intravenously in the early treatment of asthma attacks in the form of improvements in asthma symptoms and toxicity events related to the symptoms that appear and blood theophylline levels in a hospital in Surabaya, Indonesia. This study used a pre-experimental method which was carried out from 2014 to 2016. A total of twenty seven patients were involved in the study. The therapy given was aminophylline intravenously for one hour. The sampling method used was consecutive sampling with descriptive analysis technique. All subjects showed improved symptoms of asthma attacks with intravenous aminophylline therapy for one hour, and none had toxicity due to theophylline levels in the blood below the therapeutic range. Aminophylline is still effective in reducing symptoms in asthma attacks and does not indicate the risk of toxicity.

**Keywords:** Aminophylline, asthma attack, effectiveness, toxicity

**Korespondensi:** Dr. Amelia Lorensia, M.Farm-Klin., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, *email:* amelia.lorensia@gmail.com; amelia.lorensia@staff.ubaya.ac.id

Naskah diterima: 14 Agustus 2017, Diterima untuk diterbitkan: 21 Desember 2017, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Asma merupakan penyakit heterogen yang ditandai dengan adanya peradangan saluran pernafasan kronis dengan riwayat gejala seperti mengi, nafas pendek, nyeri dada dan batuk yang sering disertai dengan ekspirasi napas yang terbatas.<sup>1</sup> Asma merupakan salah satu permasalahan kesehatan di dunia dan diperkirakan terdapat 300 juta individu yang terkena asma.<sup>1</sup> Salah satu golongan obat asma yang masih sering digunakan di Indonesia yaitu teofilin, dan yang paling umum digunakan dalam penanganan eksaserbasi asma adalah aminofilin yang merupakan turunan teofilin.<sup>2</sup> Aminofilin merupakan *prodrug* dari teofilin dan mempunyai bioavailabilitas di dalam darah yang sama dengan sediaan teofilin. Teofilin sangat sukar larut dalam air, akan tetapi kelarutannya dapat meningkat setelah ditambah etilendiamin dalam bentuk kompleks garam aminofilin.<sup>3</sup>

Berdasarkan Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) tahun 2013, aminofilin termasuk ke dalam salah satu terapi yang digunakan pada saat terjadinya eksaserbasi asma.<sup>4</sup> Aminofilin/teofilin merupakan suatu bronkodilator yang poten dengan aksi antiinflamasi yang ringan,<sup>5</sup> sehingga dapat digunakan untuk pengobatan serangan asma.<sup>1</sup> Aminofilin merupakan obat dengan rentang terapi sempit yang memiliki risiko tinggi terhadap kejadian *adverse drug reaction* (ADR) atau reaksi obat yang tidak dikehendaki pada dosis normal, sehingga seringkali obat dengan rentang terapi sempit memerlukan pemantauan khusus agar dapat mengoptimalkan keamanan dan efektivitas.

Di Indonesia, data mengenai perbandingan efektivitas dan keamanan dari aminofilin masih sangat terbatas. Rute pemberian aminofilin berupa sediaan intravena aminofilin dengan pertimbangan waktu kerja obat yang cepat dibandingkan oral dan diindikasikan untuk kondisi serangan asma yang termasuk dalam kondisi darurat.<sup>4,6-8</sup> Penelitian sebelumnya

mengenai terapi asma rawat inap di beberapa rumah sakit di Surabaya dan sekitarnya menunjukkan kejadian ADR dari aminofilin cenderung sedikit dan ringan, bahkan tidak ada.<sup>2,6-8</sup>

Efek dari obat aminofilin antara pasien di Indonesia berbeda dengan pasien asma di luar negeri. Penggunaan aminofilin/teofilin untuk terapi asma di luar negeri sudah jarang ditemui karena gejala toksisitas yang sering muncul,<sup>9</sup> serta efikasinya menurun bila dibandingkan dengan *Inhaled Corticosteroids* (ICSs) dan inhalasi beta-2 agonis aksi panjang.<sup>5</sup> Bukti mengenai kejadian ADR dari teofilin dan juga aminofilin telah banyak ditemukan,<sup>10-14</sup> sehingga penggunaannya di luar negeri sudah ditinggalkan. Menurut pedoman pengobatan asma *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2016, efikasi dan keamanan dari penggunaan aminofilin termasuk dalam kategori kurang serta lebih berisiko untuk menimbulkan efek samping. Pada pasien dewasa, penggunaan aminofilin juga tidak memperbaiki gejala dibandingkan penggunaan beta-2 agonis aksi pendek (contoh: salbutamol) secara tunggal yang merupakan pengobatan lini pertama pada eksaserbasi asma.<sup>4</sup> Perbedaan efek aminofilin antara masyarakat di Indonesia dan luar negeri ini dapat disebabkan sifat individual yang menyebabkan respons yang berbeda terhadap terapi asma.<sup>15,16</sup> Variabilitas interindividual kinetika distribusi dan eliminasi teofilin akan mengakibatkan terjadinya perbedaan kadar teofilin dalam plasma. Hal ini menyebabkan konsekuensi klinis yang tidak bisa diprediksi dikarenakan perbedaan respons terapi teofilin secara individual, yang dapat berupa dosis subterapeutik atau dosis toksik.<sup>17</sup> Adanya variabilitas antar subjek dalam metabolisme teofilin/aminofilin yang tidak dapat diprediksi dapat menyebabkan waktu paruh eliminasi dari teofilin berbeda hingga sepuluh kali lipat.<sup>9</sup>

Data seberapa besar pengaruh metabolisme obat aminofilin pada pasien asma di Indonesia

belum tersedia, sehingga pengaturan dosis aminofilin selama ini banyak dilakukan berdasarkan pustaka yang ada tanpa ditunjang dengan data yang memadai. Walaupun data yang tersedia selama ini di Indonesia belum menunjukkan kejadian yang serius, namun data kejadian ADR yang terjadi pada dosis normal<sup>18</sup> akibat dari penggunaan aminofilin/teofilin di luar negeri menjadi pertimbangan dalam pemilihan aminofilin sebagai obat yang rasional dalam pengobatan serangan asma. Selama ini, *monitoring* keamanan kejadian ADR yang dilakukan di rumah sakit sebagian besar hanya sebatas mengamati keluhan dan gejala, tanpa melakukan pemeriksaan kadar obat dalam darah.<sup>2,6-8</sup>

Berdasarkan hal di atas, maka dibutuhkan data aminofilin dari sisi efektivitas (dalam menurunkan gejala) dibandingkan dari sisi keamanan (kejadian ADR) pada eksaserbasi asma. Pemantauan khusus terhadap obat dengan rentang terapi yang sempit seperti aminofilin/teofilin, berupa pengukuran kadar obat dalam darah melalui *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM),<sup>19</sup> untuk mengetahui hubungan antara kadar obat dalam plasma dan efek klinisnya serta untuk memprediksi risiko toksisitasnya pada pasien.<sup>20</sup> TDM ditujukan pada dosis obat individual dengan melihat konsentrasi obat dalam plasma atau darah seorang pasien dalam rentang terapeutik yang ditargetkan.<sup>21</sup> Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektivitas dari aminofilin intravena pada pengobatan awal serangan asma berupa perbaikan gejala asma dan kejadian toksisitas terkait gejala yang muncul dan kadar teofilin dalam darah di suatu rumah sakit di Surabaya, Indonesia.

## Metode

### Desain penelitian

Penelitian ini berupa pra-eksperimental karena pada penelitian ini subjek penelitian diberikan perlakuan oleh peneliti tanpa adanya kontrol atau pembanding dan tidak terdapat metode

sampling acak. Penelitian ini dilakukan pada Januari 2014 sampai Juni 2016.

### Variabel penelitian

Variabel penelitian berupa hasil *monitoring* terapi terhadap seluruh subjek penelitian dengan melihat efektivitas berupa penurunan gejala serangan asma dan efek toksisitas yang diakibatkan aminofilin intravena melalui kadar teofilin dalam darah dan gejala toksisitas yang muncul. Kadar teofilin di dalam darah diukur menggunakan *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA).

### Populasi dan sampel

Populasi penelitian adalah semua pasien yang mengalami eksaserbasi asma di rumah sakit di Surabaya (selanjutnya disebut rumah sakit X). Sampel penelitian atau subjek penelitian yaitu semua pasien dengan eksaserbasi asma di rumah sakit X di Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi penelitian ini. Kriteria inklusi sampel penelitian adalah: pasien berusia dewasa ( $\geq 18$  tahun);<sup>22</sup> pasien bersedia untuk menjadi subjek penelitian; dan tingkat eksaserbasi asma adalah ringan-sedang.<sup>1</sup> Kriteria eksklusi sampel penelitian adalah: menggunakan kontrasepsi oral/masa menstruasi, hamil-menyusui; pasien dengan gangguan fungsi renal kronis atau gangguan fungsi hati; pasien yang merokok atau berhenti merokok  $< 2$  tahun; dan mengonsumsi kopi.

Teknik sampling pada sampel penelitian yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Dalam penelitian ini tidak diketahui besar populasi sehingga diasumsikan besar populasi adalah tidak diketahui,<sup>23</sup> sehingga rumus besar sampel penelitian yaitu:

$$n = \frac{(Z^2 \cdot P \cdot Q)}{d^2}$$

dengan:

Z = 1,96 (tingkat kepercayaan yang digunakan adalah 95% atau 1,96);

P = 0,017 (data prevalensi asma di Jawa Timur

sebesar 1,7% berdasarkan data dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2008)<sup>24</sup>);  
 $Q = 1 - P = 1 - 0,017 = 0,983$ ;  
 $d = 0,05$  (tingkat signifikansi yaitu sebesar 5% sebab interval kepercayaan 95% untuk nilai distribusi normal sebesar 1,96 pada dua subjek);<sup>25</sup>  
 maka besar sampel penelitian (n) minimal setiap kelompok dalam penelitian ini adalah 25,67 ~ 26 orang.

#### Metode pengumpulan data

Terapi aminofilin intravena diberikan selama satu jam kepada seluruh subjek penelitian dan dilakukan secara perlahan-lahan dengan *single dose* sebanyak 6 mg/kgBB selama 20 menit, kemudian dilanjutkan dosis pemeliharaan dengan infus (NaCl 0,9%) sebanyak 5 mcg/kg/jam. Aminofilin diberikan sebagai infus intravena lambat dengan pemantauan hati-hati karena pemberian intravena yang dilakukan secara parenteral dapat mengakibatkan *cardiac arrest* dan hipertensi. Teofilin 1 mg ekuivalen dengan 1,25 mg aminofilin.<sup>1,26-29</sup>

Ketika pemberian aminofilin selama satu jam dilakukan pengamatan penurunan gejala serangan asma, efek toksisitas aminofilin ringan yang meliputi rasa mual, muntah, sakit kepala, serta insomnia, efek potensial yang serius seperti sinus takikardia, dan toksisitas parah adalah aritmia jantung yang mengancam jiwa

dan kejang,<sup>30</sup> serta untuk memastikan gejala toksisitas tersebut juga diukur kadar teofilin dalam darah.

Pemeriksaan terhadap kadar teofilin dalam darah dilakukan setelah pemberian terapi aminofilin selama satu jam, kemudian subjek diambil sampel darahnya sebanyak 5 mL oleh perawat/petugas laboratorium. Kadar teofilin dalam darah diukur dengan menggunakan metode *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari rumah sakit terkait dengan nomor 01/EC/KERS/2014.

#### Analisis data

Setelah data terkumpul seluruhnya, dilakukan analisis data statistik deskriptif. Normalitas distribusi dari masing-masing variabel data dilihat berdasarkan nilai p dengan *Kolmogorov-Smirnov*, metode ini dapat memastikan variasi variabel antarkelompok sama sehingga tidak akan berpengaruh pada hasil penelitian. Jika signifikansi yang diperoleh adalah  $p > 0,05$ , maka variabel tersebut terdistribusi normal dan akan dilanjutkan dengan uji *independent sample t-test* (skala rasio).

#### Hasil

##### Karakteristik subjek penelitian

Tabel 1 menggambarkan karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, usia, penyakit penyerta, serta pekerjaan. Sebagian

**Tabel 1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Keterangan	Jumlah (n=27)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Perempuan	14	50,85
	Laki-laki	13	48,15
Usia (tahun)	Remaja akhir (17-25)	5	18,52
	Dewasa awal (26-35)	5	18,52
	Dewasa akhir (36-45)	7	25,93
	Lansia awal (46-55)	8	29,63
	Lansia akhir (56-65)	2	7,41
Pekerjaan	Asisten rumah tangga	10	37,04
	Wiraswasata	9	33,33
	Karyawan	4	14,81
	Pelajar/mahasiswa	4	14,81

**Tabel 2 Distribusi Frekuensi Perbaikan Gejala pada Pengobatan Aminofilin Intravena**

Jumlah Gejala	Jumlah (n=27)			
	Sebelum Diberi Terapi Aminofilin Intravena		Setelah Diberi Terapi Aminofilin Intravena	
	Jumlah	Persentase dari total subjek (%)	Jumlah	Persentase dari total subjek (%)
0	0		16	53,33
1	2	0,00	6	20,00
2	6	20,00	3	10,00
3	11	36,67	3	10,00
4	11	36,67	2	6,67
<b>Rata-rata</b>	<b>3,03</b>		<b>0,97</b>	

Keterangan: Jumlah gejala=gejala sesak+mengi+rasa tertekan di dada+batuk (tiap gejala diberi nilai 1)

besar subjek penelitian ini adalah perempuan (50,85%) dan rerata usia yaitu 40,11 tahun. Semua subjek tidak memiliki penyakit penyerta.

Validasi analisis kadar teofilin dalam darah Tes teofilin dengan *one-step* STAT *immunoassay* untuk mengukur kadar teofilin dalam serum/plasma darah manusia dilakukan menggunakan teknologi CMIA dengan uji protokol yang fleksibel, disebut juga *Chemifile*. Tiga level kontrol *Abbot Immunoassay-MCC (Liquid)* dan dua panel serum manusia, menggunakan dua lot reagen pada dua buah alat, dikerjakan dua kali pada dua waktu setiap hari selama 20 hari. Sampel anti-teofilin yang berlapis paramagnetik mikropartikel dan teofilin akridinium berlabel konjugat berkombinasi membentuk campuran reaksi. Anti-teofilin yang berlapis mikropartikel mengikat teofilin yang terdapat dalam sampel, kemudian menjadi teofilin akridinium berlabel konjugat. Setelah pencucian, larutan *pre-trigger* dan *trigger* ditambahkan ke dalam campuran reaksi. Hasil reaksi *chemiluminescent* lalu dihitung dalam *relative light units* (RLUs). Hubungan tidak langsung antara jumlah teofilin dalam sampel dan RLUs akan terdeteksi oleh sistem optik *ARCHITECT System*.

Efektivitas aminofilin untuk pengobatan serangan asma

Semua subjek penelitian mengalami perbaikan berupa penurunan gejala-gejala serangan asma

dan dapat pulang dari rumah sakit setelah pemberian aminofilin selama satu jam, tanpa adanya penambahan terapi lainnya. Sebelum pemberian terapi aminofilin intravena, sebagian besar subjek memiliki empat gejala serangan asma, yaitu sebanyak 36,67% pasien dengan empat gejala dan sebanyak 36,67% dengan tiga gejala. Setelah pemberian terapi, sebagian sebesar subjek (53,33%) tidak lagi memiliki gejala asma (Tabel 2).

Pada Tabel 2, masing-masing gejala yang dialami tiap subjek penelitian diakumulasikan dan dinilai berkurangnya jumlah gejala yang muncul. Setelah itu, dilakukan uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* dan dilanjutkan *independent sample t-test* (skala rasio) bila data berupa data parametrik. Terdapat perbedaan jumlah gejala pada subjek penelitian antara sebelum dan setelah diberi terapi aminofilin intravena dengan nilai  $p(2,074) > 0,05$ .

Seluruh subjek penelitian ini mengalami penurunan jumlah gejala asma, dan sejumlah 15 pasien (55,56%) mengalami penurunan hingga sebanyak empat gejala asma (semua gejala hilang), lima orang pasien (18,52%) mengalami penurunan tiga gejala asma, empat orang pasien (14,81%) mengalami penurunan dua gejala asma, dan terakhir tiga orang pasien (11,11%) mengalami penurunan satu gejala asma. Tidak ada yang mengalami peningkatan gejala asma atau kondisi tidak berubah. Rata-rata subjek penelitian mengalami penurunan tiga gejala asma.

**Tabel 3 Distribusi Frekuensi Kejadian Toksisitas Berdasarkan Kadar Teofilin dalam Darah**

Klasifikasi Kadar Teofilin dalam Darah	Jumlah (n=27)	Persentase (%)
Di atas rentang normal (>20 mcg/ml)	0	0,00
Dalam rentang normal (10–20 mcg/ml)	24	88,89
Di bawah rentang normal (<10 mcg/ml)	3	11,11

Kejadian toksisitas aminofilin berdasarkan gejala

Seluruh subjek penelitian ini tidak mengalami efek toksisitas aminofilin selama satu jam pemberian aminofilin.

Kejadian toksisitas aminofilin berdasarkan kadar teofilin dalam darah

Kadar terapi teofilin dalam darah sebesar 10–15 mg/L (56–83  $\mu\text{mol/L}$ ) meski perbaikan fungsi paru dapat diamati pada konsentrasi 5 mg/L (28  $\mu\text{mol/L}$ ) sedangkan toksisitasnya meningkat pada kadar >20 mg/L.<sup>26–30</sup> Seluruh subjek penelitian tidak menunjukkan kadar teofilin di atas rentang terapi (toksisitas) (Tabel 3), bahkan terdapat tiga orang yang menunjukkan kadar teofilin di bawah rentang terapi namun juga mengalami perbaikan gejala asma dengan pemberian terapi aminofilin (Tabel 4).

## Pembahasan

Pada penelitian ini, efektivitas terapi dinilai berdasarkan penurunan jumlah total gejala asma, antara lain sesak, mengi, rasa tertekan di dada, dan batuk.<sup>1</sup> Gejala yang umumnya ditimbulkan pada saat eksaserbasi berupa

sesak napas, bunyi saat bernapas (*wheezing*), rasa tertekan di dada. Gejala ini terjadi secara reversibel dan episodik berulang.<sup>1</sup> Gejala sesak merupakan gejala asma yang paling umum terjadi. Seluruh pasien mengeluhkan sesak sebelum terapi dan sesak menghilang setelah pemberian intervensi (Tabel 2). Gejala batuk merupakan reflek spontan tubuh karena adanya benda asing yang menyumbat atau mengiritasi saluran pernafasan. Batuk juga merupakan salah satu gejala yang muncul pada perburukan asma,<sup>1</sup> karena bronkokonstriksi dan inflamasi menyebabkan penyumbatan pada saluran pernafasan. Seluruh subjek pada penelitian ini mengalami penurunan jumlah gejala asma dan sebagian besar (55,56%) mengalami penurunan hingga empat gejala asma (semua gejala hilang). Tidak ada yang mengalami peningkatan gejala asma atau kondisi stagnan, sehingga dapat disimpulkan bahwa obat aminofilin efektif menurunkan gejala asma pada pasien dengan serangan asma dalam satu jam pertama.

Penilaian efektivitas aminofilin dilakukan sebelum mendapat terapi dan satu jam setelah mendapat terapi dengan pertimbangan bahwa pengobatan serangan asma di unit gawat darurat (UGD) menurut pedoman pengobatan

**Tabel 4 Tabulasi Silang Kadar Teofilin dalam Darah dan Efektivitas Aminofilin pada Pengobatan Eksaserbasi Asma**

Klasifikasi Kadar Teofilin dalam Darah	Efektivitas Aminofilin Intravena			Total (n)	Persentase (%)
	Jumlah Gejala Asma Dibandingkan antara Sebelum dan Sesudah Terapi				
	Menurun	Tetap	Meningkat		
Di atas rentang normal (>20 mcg/ml)	0	0	0	0	0,00
Dalam rentang normal (10–20 mcg/ml)	24	0	0	24	88,89
Di bawah rentang normal (<10 mcg/ml)	3	0	0	3	11,11
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>27</b>	<b>100,00</b>

asma GINA (2017),<sup>1</sup> pengobatan serangan asma sesuai dengan tingkat keparahan (pada penelitian ini, tingkat keparahan serangan asmanya adalah ringan-sedang) dilakukan satu jam pertama, selanjutnya dilakukan *follow-up* yaitu apakah pasien diperbolehkan pulang apabila kondisi membaik, atau justru terapi perlu ditingkatkan.

Faktor yang dapat memengaruhi perbaikan gejala asma adalah adanya penyakit penyerta lain berupa gangguan pernafasan selain asma yang dapat memengaruhi *outcomes* klinis dari terapi yang diberikan, seperti *tuberculosis*, rhinitis, sinusitis, polip hidung,<sup>1</sup> dan penyakit paru obstruksi kronis (PPOK).<sup>31</sup> Namun pada penelitian ini, semua subjek penelitian tidak memiliki penyakit pernafasan lain selain asma.

Beberapa penelitian terdahulu di Indonesia mengenai perbandingan dari efektivitas obat aminofilin dengan salbutamol (obat golongan beta-2 agonis aksi pendek) yang merupakan terapi lini pertama serangan asma,<sup>1,27</sup> hasilnya menunjukkan bahwa efektivitas aminofilin dan salbutamol sebagai standar lini pertama tidak jauh berbeda,<sup>32,33</sup> sedangkan berdasarkan data dari luar negeri, golongan metilsantin (aminofilin dan teofilin) memiliki efektivitas bronkodilator yang lebih rendah daripada salbutamol. Golongan metilsantin digunakan sebagai terapi tambahan dalam manajemen asma apabila efektivitas terapi belum optimal, serta perannya dalam manajemen eksaserbasi asma masih kontroversial.<sup>1</sup>

Data risiko toksisitas pada penilaian ini dilakukan dengan mengamati kadar teofilin di dalam darah dan gejala toksisitas apabila diketahui bahwa terdapat peningkatan kadar teofilin di atas rentang normal, yaitu >20 mcg/mL. Pemeriksaan kadar obat teofilin dalam darah dilakukan pada saat kadar obat *steady state*. Rentang terapi normal obat teofilin darah sebesar 10–20 mcg/mL.<sup>26–30</sup> Hasil dari penelitian ini paling banyak diperoleh subjek dengan kadar 10–20 mcg/mL sebesar 88,89% dengan jumlah pasien yaitu 24 dari 27 subjek

penelitian. Adapun tiga pasien dari 27 subjek (11,11%) yang memiliki kadar obat teofilin di bawah rentang terapi. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya variasi farmakokinetik antarindividu yang tinggi. Beberapa faktor yang merupakan variabel terkontrol pada penelitian ini yang dapat berpengaruh pada metabolisme kadar teofilin dalam darah antara lain: (a) Kontrasepsi oral, kontrasepsi oral dapat memengaruhi komponen estrogenik kontrasepsi yang menghambat metabolisme teofilin di hati sehingga mengurangi ekskresi teofilin;<sup>34</sup> (b) Hamil-menyusui, karena dapat memengaruhi kondisi dari gejala asma; dapat membaik, memburuk, atau tidak berubah karena pengaruh perubahan hormon.<sup>1</sup> Teofilin diekskresikan ke dalam ASI, dan diperkirakan <1% dari dosis yang dikonsumsi oleh seorang wanita hamil akan diekskresikan ke dalam ASI sehingga memengaruhi *infant* di dalam kandungan;<sup>35</sup> (c) Gangguan pada fungsi hati. Pasien dengan kongesti hati atau gagal hati menunjukkan penurunan klirens teofilin yang signifikan dan  $t_{1/2}$  yang lebih panjang;<sup>30</sup> (d) Merokok atau berhenti merokok <2 tahun, karena merokok memengaruhi kadar teofilin dalam darah,<sup>36</sup> yang memiliki pengaruh kuat terhadap aktivitas CYP1A2;<sup>37</sup> (e) Konsumsi kopi atau kafein. Kafein merupakan salah satu golongan metilsantin (selain teofilin dan aminofilin yang dapat bersumber dari teh, kopi, dan cokelat), yang dapat memengaruhi sistem saraf pusat, ginjal, otot jantung dan rangka.<sup>38</sup>

Faktor genetik merupakan salah satu faktor yang dapat menimbulkan respon yang berbeda terhadap terapi asma,<sup>15</sup> diperkirakan genetik berkontribusi pada rentang antara 20–95% untuk obat yang berbeda.<sup>16</sup> Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait farmakogenomik untuk mengetahui efek suatu obat yang dipengaruhi oleh genetik, karena respons obat dapat ditentukan oleh hubungan antargenotipe di dalam tubuh.<sup>37,39–41</sup> Penelitian pendahuluan mengenai genetik polimorfisme CYP1A2\*1F yang memiliki kaitan dengan



metabolisme teofilin menunjukkan bahwa frekuensi gen CYP1A2\*1F pada populasi di Indonesia lebih besar dibandingkan populasi di Mesir, Jepang, dan Inggris, tetapi lebih rendah dibandingkan dengan Malaysia.<sup>42</sup> Pada penelitian ini, seluruh subjek tidak murni memiliki ras dari satu suku, yaitu suku Jawa, Jawa-Madura, dan Madura. Oleh karena itu, untuk meneliti secara mendalam hubungan ras dengan polimorfisme gen tertentu perlu dilakukan penelitian lebih mendalam dengan ras yang sama dan murni.

Selain dari segi efektivitas dan keamanan, perlu diteliti lebih lanjut dalam hal efisiensi dari aminofilin/teofilin pula. Penelitian mengenai biaya pada pasien asma rawat inap di suatu rumah sakit di Surabaya oleh Lorensia *et al.* (2013)<sup>43</sup> dengan metode retrospektif yang melibatkan 54 pasien, ditemukan 259 kasus yang merupakan masalah terkait obat (*drug-related problems*) karena pemilihan obat yang kurang tepat, yang menyebabkan penggunaan obat tidak diperlukan/terlalu mahal dengan biaya terkait yaitu sebesar Rp28.631.527,29. Semakin banyak jumlah obat yang berfungsi untuk pengobatan asma, maka semakin besar risiko pasien mendapatkan obat yang tidak tepat yang berisiko menyebabkan efek yang tidak dikehendaki.<sup>44</sup>

Keterbatasan dalam penelitian ini terdapat pada faktor genetik, yaitu berupa jenis fenotip asma dan ras dari seluruh subjek penelitian. Pada penelitian ini, semua subjek penelitian berasal dari suku Jawa, tetapi tidak dilakukan penelusuran lebih lanjut mengenai kemurnian ras dari leluhur masing-masing. Keterbatasan lainnya adalah pemeriksaan kadar teofilin di dalam darah hanya dilakukan satu kali, yaitu satu jam setelah pemberian terapi aminofilin, sehingga tidak diketahui profil eliminasi dari obat tersebut.

### Simpulan

Seluruh subjek pada penelitian ini menunjukkan

perbaikan gejala serangan asma dengan terapi aminofilin intravena selama satu jam, dan tidak ada yang mengalami toksisitas karena kadar teofilin dalam darah berada di bawah rentang terapi. Terdapat tiga orang subjek yang memiliki kadar teofilin berada di bawah rentang terapi, namun tetap menunjukkan perbaikan gejala asma dengan terapi aminofilin.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh partisipan atas kesediaannya terlibat dalam penelitian, serta Fakultas Farmasi Universitas Surabaya yang telah memberikan dukungan sarana prasarana dalam pelaksanaan penelitian ini.

### Pendanaan

Penelitian ini dibiayai oleh hibah DIKTI 2016 dan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya.

### Konflik Kepentingan

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

### Daftar Pustaka

1. The Global Initiative for Asthma (GINA). Update of the GINA report: Global strategy for asthma management and prevention, 2017 [diunduh 28 November 2017]. Tersedia dari: <http://www.ginasthma.com/>
2. Lorensia A, Wahjuningsih E, Supriadi. Safety of aminophylline for asthma therapy in Delta Surya Hospital at Sidoarjo. *Indones J Clin Pharm.* 2012;1(4):154–61.
3. Aslaksen A, Bakke OM, Vigander T. Comparative pharmacokinetics of theophylline and aminophylline in man,

- clinical pharmacy unit, department of lung medicine, haukeland sykehus, Bergen, Norway. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11:269–73. doi: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb00533.x
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 312/MENKES/SK/IX/2013, tentang Daftar Obat Essensial 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
  5. Kelly HW, Sorkness C. Asthma. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 8<sup>th</sup> Edition, New York, US: McGrawHill; 2011.
  6. Lorensia A, Wahjuningsih E, Canggih B, Lisiska N. Pharmacist's strategies in treating asthma bronchiale outpatient. *J Trop Pharm Chem*. 2011;1(3):177–91. doi: 10.25026/jtpc.v1i3.26
  7. Lorensia A, Canggih B, Wijaya RI. Analisis adverse drug reactions pada pasien asma di suatu rumah sakit, Surabaya. *Indonesian J Pharm*. 2013;6(3):142–50. doi: 10.25026/jtpc.v1i3.26
  8. Lorensia A, Amalia RA. Studi farmakovigilans pengobatan asma pada pasien rawat inap di suatu rumah sakit di Bojonegoro. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2015;1(1):8–18.
  9. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD002742. doi: 10.1002/14651858.CD002742.pub2.
  10. Nuhoglu Y, Nuhoglu C. Aminophylline for treating asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2008;2(3):305–13. doi: 10.1586/17476348.2.3.305.
  11. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002742. doi: 10.1002/14651858.CD002742.pub2.
  12. Eid NS, O'Hagan A, Bickel S, Morton R, Jacobson S, Myers JA. Anti-inflammatory dosing of theophylline in the treatment of status asthmaticus in children. *J Asthma Allergy*. 2016;9:183–189. doi:10.2147/JA.A.S113747.
  13. Makino S, Adachi M, Ohta K, Kihara N, Nakajima S, Nishima S, et al. A prospective survey on safety of sustained-release theophylline in treatment of asthma and COPD. *Allergol Int*. 2006;55(4):395–402. doi: 10.2332/allergolint.55.395
  14. Tyagi N, Gulati K, Vijayan VK, Ray A. A study to monitor adverse drug reactions in patients of chronic obstructive pulmonary disease: Focus on theophylline. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2008;50:199–202.
  15. Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(6):383–92. doi: 10.1038/tpj.2011.46
  16. Fenech AG, Grech G. Pharmacogenetics: Where do we stand?. *J Malta College Pharmacy Practice*. 2011;11(17):25–33.
  17. Hubeis AA. Teofilin: Studi eksperimental profil farmakokinetik (disertasi). Surabaya: Universitas Airlangga; 1983.
  18. Showande JS, Oyelola FT. The concept of adverse drug reaction reporting: Awareness among pharmacy students in a Nigerian university. *Internet J Med Update*. 2013; 19(1):24–30.
  19. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1–10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1
  20. Jones D. Therapeutic drug monitoring: A vital role pharmacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;1:171.
  21. Setiabudy R. Therapeutic drug monitoring: Focus on conditions in Indonesia. *Acta*

- Med Indones. 2011;43(3):208–11.
22. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Data source with asthma content: Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS); 2011.
  23. Singh AS, Masuku MB. Sampling techniques & determination of sample size in applied statistics research: An overview. *Int J Economics Commerce Manag.* 2014;2(11): 1–22.
  24. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2007: Laporan nasional 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
  25. McCrum-Gardner E. Sample size and power calculations made simple. *Int J Ther Rehabil.* 2010;17(1):10–4. doi: 10.12968/ijtr.2010.17.1.45988
  26. Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG. Handbook of clinical drug data, 10<sup>th</sup> Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2002.
  27. National Asthma Council Australia. Asthma Management Handbook [diunduh 28 November 2017]. Tersedia dari: <https://www.nationalasthma.org.au/health-professionals/australian-asthma-handbook>
  28. Fong N. Aminophylline/theophylline: Loading and maintenance dose. NHS Trust: East Lancashire Hospitals; 2011.
  29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma, British Thoracic Society; 2011.
  30. Shargel L, Wu-Pong S, Andrew BC. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics, 6<sup>th</sup> Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.
  31. Global Initiative for Chronic Obstructive (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update); 2017 [diunduh 28 November 2017]. Tersedia dari: <http://www.goldcopd.com/>
  32. Lorensia A, Ikawati Z, Andayani TM, Maranatha D, Wahjudi M. Comparison of electrolyte disturbance of using intravenous aminophylline versus nebulization salbutamol for exacerbation asthma in Surabaya, Indonesia. *Int J Pharm Clin Res.* 2016;8(4):221–8.
  33. Lorensia A, Ikawati Z, Andayani TM, Maranatha D, Wahjudi M. Post-therapy leukocytosis events after intravenous aminophylline compared to the nebulized salbutamol in asthma exacerbations patients. *Indones J Clin Pharm.* 2016;5(3):149–59. doi: 10.15416/ijcp.2016.5.3.149
  34. Baxter K. Stockley's drug interactions, 8<sup>th</sup> Edition. United Kingdom: Pharmaceutical Press; 2008.
  35. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 9<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
  36. Royal Pharmaceutical Society. British national formulary (BNF) 66. United Kingdom; Pharmaceutical Press; 2013.
  37. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari SY, Mitsuta-Izaki K, et al. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73(5):468–74. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00013-4
  38. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 12<sup>th</sup> Edition. New York, US: McGraw-Hill Medical; 2012.
  39. Rai SP, Patil AP, Vardhan V, Marwah V, Pethe M, Pandey IM. Best treatment guidelines for bronchial asthma. *Med J Armed Forces India.* 2007;63(3):264–8. doi: 10.1016/S0377-1237(07)80151-1
  40. Uslu A, Ogus C, Ozdemir T, Bilgen T, Tosun O, Keser I. The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on theophylline metabolism and chronic obstructive

- pulmonary disease in Turkish patients. *BMB Rep.* 2010;43(8):530–4.
41. Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: Focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(3):417–23. doi: 10.1038/c\_lpt.2008
42. Queljoe DD, Wahjudi M, Erdiansyah M, Suryadinata RV, Lorensia A. Pilot study on genetic polymorphisms CYP1A2\*1F on asthma patients and nonasthma in Indonesia. *Indones J Clin Pharm.* 2014;4(1):8–16. doi: 10.15416/ijcp.2015.4.1.8
43. Lorensia A, Wijaya RI, Canggih B. Studi efektivitas biaya terkait pemilihan obat asma bronkiale rawat inap di suatu rumah sakit swasta di Surabaya. *Jurnal Ilmiah Sains dan Teknologi.* 2013;7(1):56–63.
44. Lorensia A, Wijaya RI. Hubungan jumlah obat yang digunakan terhadap risiko terjadinya drug-related problems pada pasien asma di suatu rumah sakit di Surabaya. *J Trop Pharm Chem.* 2016;3(3): 232–8. doi: 10.25026/jtpc.v3i3.132

## Pengaruh *Patient Decision Aid* terhadap Tingkat Pengetahuan, Sikap, Tindakan dan Hasil Klinis Pengobatan Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

I Gede M. Suradnyana<sup>1</sup>, Abdul Rahem<sup>2</sup>, Lisa Aditama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) termasuk ke dalam empat besar penyakit kronis yang prevalensinya terus meningkat di seluruh dunia. Jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2015 adalah sepuluh juta dan diperkirakan akan terus meningkat. Masalah yang dihadapi Indonesia dalam penanganan DM adalah kontrol gula darah yang buruk, tingkat pengetahuan pasien yang rendah tentang pengelolaan penyakit dan terapi, serta sangat sedikitnya puskesmas yang memiliki apoteker. *Patient decision aid* (PDA) secara substansial dan signifikan mampu meningkatkan pengetahuan pasien. PDA dirancang berdasarkan konstruk *health belief model* (HBM) dengan target peningkatan pengetahuan, sikap dan tindakan berkaitan manajemen DM tipe 2 (DMT2). Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh PDA terhadap tingkat pengetahuan, sikap, tindakan dan hasil klinis pengobatan. Penelitian ini bersifat pra-eksperimental satu kelompok dengan desain intervensi *pretest-posttest* yang melibatkan 28 penderita DMT2 berumur 21-65 tahun dan merupakan peserta BPJS Kesehatan yang berobat di Puskesmas I Denpasar Utara, serta belum pernah dirujuk ke fasilitas kesehatan lanjut. Subjek diberikan PDA sebagai intervensi dan hasil utama yang diukur adalah perubahan pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa. Penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan tingkat pengetahuan, sikap dan tindakan, serta penurunan kadar gula darah puasa subjek antara sebelum dan sesudah diberikan PDA. Pemberian PDA menyebabkan peningkatan signifikan ( $p < 0,05$ ) tingkat pengetahuan, sikap dan tindakan, serta penurunan signifikan kadar gula darah puasa.

**Kata kunci:** Diabetes melitus tipe 2, kadar gula darah puasa, *patient decision aid* (PDA), pengetahuan, sikap, tindakan

## Effect of Patient Decision Aid on Level of Knowledge, Attitude, Practice and Clinical Outcome of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of four major chronic diseases which prevalence continued to increase worldwide. The number of diabetes mellitus patients in Indonesia in 2015 were ten million and expected to increase. Several problems faced by Indonesia in handling DM were bad blood sugar control, low patient's knowledge level about disease management and its therapy, and there are few primary health care that have pharmacist. Patient decision aid (PDA) was substantially and significantly able to increase patient's knowledge. PDA was designed based on the construct of health belief model (HBM) with the target to increase knowledge, attitude, and action related with management of type 2 DM (T2DM). The main purpose of this research was to determine the effect of PDA to knowledge level, attitude, action, and clinical outcome treatment. This research used pre-experimental one group pretest-posttest design that involved 28 DMT2 patients aged 21-65 years old, were participants of Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) who got treatment at Puskesmas I Denpasar Utara and had never been referred to a further health care facility. The subjects were given PDA as intervention and main results measured were change of knowledge, attitude, action and fasting blood sugar level. Result of this research showed an increase in knowledge level, attitude, and action of the subjects, as well as decrease in subjects' fasting blood sugar between before and after they had been given the PDA. Giving PDA caused a significant increase ( $p < 0,05$ ) in level of knowledge, attitude, and action, and significant decrease of fasting blood sugar.

**Keywords:** Attitude, fasting blood sugar levels, knowledge, patient decision aid (PDA), practice, type 2 diabetes mellitus

**Korespondensi:** I Gede M. Suradnyana, S.Si., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, *email:* gedesurad@gmail.com

Naskah diterima: 28 Desember 2017, Diterima untuk diterbitkan: 24 April 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu keadaan darurat kesehatan global terbesar pada abad ke-21. Prevalensi DM di dunia terus meningkat dan diperlukan anggaran yang besar untuk menanganinya. Indonesia menduduki peringkat tujuh jumlah penderita DM terbesar di dunia pada tahun 2015 dengan jumlah penderita sepuluh juta jiwa.<sup>1</sup>

Salah satu konsep pokok perawatan pasien DM menurut *American Diabetes Association* adalah berpusat pada pasien. Perawatan harus selaras dengan komponen model perawatan penyakit kronis untuk memastikan interaksi produktif antara tim kesehatan dan pasien.<sup>2</sup> Kunci dari model perawatan penyakit kronis adalah pasien aktif yang mendapatkan informasi dan didukung oleh tim perawatan primer yang proaktif bekerja sama untuk mengembangkan dan menerapkan rencana perawatan pribadi. Pasien sebagai pusat harus teraktivasi, yaitu individu yang memiliki pengetahuan, keterampilan, dan kepercayaan untuk melakukan manajemen diri.<sup>3</sup> Sikap, *beliefs* dan tingkat pengetahuan merupakan hambatan pasien DM melakukan manajemen diri.<sup>4</sup>

Edukasi pasien DM tipe 2 (DMT2) harus dilakukan untuk meningkatkannya. Edukasi tentang kesehatan dan penyakit DM harus dilakukan untuk meningkatkan tingkat pengetahuan pasien, karena pengetahuan merupakan suatu faktor yang penting untuk memengaruhi sikap dan tindakan seseorang.<sup>5</sup> Pasien DMT2 yang memiliki pengetahuan lebih baik tentang obatnya mencapai kontrol gula darah lebih baik.<sup>6</sup>

Masalah yang dihadapi Indonesia dalam penanganan DM adalah kontrol gula darah yang buruk,<sup>7,8</sup> rendahnya pengetahuan pasien DM berkaitan dengan pengelolaan penyakit dan terapinya,<sup>9,10</sup> serta rendahnya persentase Puskesmas yang memiliki tenaga apoteker, sehingga mengakibatkan rendahnya tingkat

pelayanan farmasi klinis khususnya konseling penggunaan obat, yang kemudian berdampak pada rendahnya tingkat kepatuhan dalam menggunakan obat dan hasil terapi.<sup>11</sup>

*Patient decision aid* (PDA) secara substansial dan signifikan dapat meningkatkan pengetahuan mengenai obat, kemampuan dalam mengatasi konflik saat pengambilan keputusan, serta meningkatkan rasa percaya diri pasien dalam pengambilan keputusan.<sup>12</sup> Pengetahuan memainkan peran yang penting dalam perkembangan dan pencegahan suatu penyakit. Pengetahuan tentang diabetes dapat mencegah komorbiditas DM kronis, sehingga berdampak secara signifikan pada kualitas hidup dari pasien diabetes. Informasi dapat membantu pasien diabetes untuk menilai risiko diabetesnya, memotivasi untuk mencari pengobatan dan perawatan yang tepat, dan memberikan inspirasi agar dapat bertanggung jawab terhadap penyakitnya selama masa hidupnya. Pengetahuan, sikap, dan praktik/tindakan saling terkait dan bergantung satu sama lain.<sup>13</sup> Perilaku baru yang didasari oleh pengetahuan dan kesadaran dari sikap positif akan bersifat langgeng.<sup>14</sup> Diperlukan suatu pengembangan alat-alat inovatif dan model edukasi untuk meningkatkan kepatuhan dan tindakan pasien, melalui penyediaan informasi yang memadai, peningkatan ketersediaan bahan edukasi dan bimbingan yang tepat terkait dengan manajemen diabetes.<sup>13</sup> Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh PDA sebagai alat edukasi terhadap tingkat pengetahuan, sikap dan tindakan serta hasil klinis pengobatan pasien DMT2. Hipotesis penelitian ini yaitu pemberian PDA dapat meningkatkan pengetahuan, sikap dan tindakan, serta menurunkan kadar gula darah penderita DMT2.

## Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian pra-eksperimental satu kelompok

dengan desain intervensi *pretest-posttest study*. Intervensi yang diberikan berupa PDA dan variabel tergantung yang diukur adalah pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa. Sesuai dengan peraturan yang berlaku di Kota Denpasar, penelitian yang dilakukan di instansi pemerintah Kota Denpasar wajib mendapatkan rekomendasi dari Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kota Denpasar. Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi dari Badan Kesatuan Bangsa dan Politik Kota Denpasar Nomor: 070/1039/BKBP tanggal 18 Agustus 2017.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah PDA, kuesioner, dan glukometer *strip-test*. PDA yaitu berupa *booklet* yang dirancang berdasarkan enam konstruk *health belief model* (HBM), serta telah dikaji oleh seorang akademisi (ahli farmasi) dan seorang praktisi kesehatan (apoteker). PDA berisi informasi mengenai penyakit DMT2 yang meliputi: empat pilar pengelolaan DM, definisi DM, penyebab DMT2, gejala DM, bahaya gula darah tinggi tidak terkontrol, komplikasi yang dapat terjadi, faktor risiko komplikasi, tingkat risiko komplikasi, tujuan pengobatan, kiat sukses dalam perawatan DM, manfaat berolahraga teratur, manfaat berhenti merokok pada pasien DMT2, manfaat mengelola stres, manfaat mengontrol lemak darah, manfaat mengontrol tekanan darah, prinsip dan lama pengobatan DMT2, tahapan (algoritma) pengobatan DMT2, golongan obat antidiabetes yang tersedia di fasilitas kesehatan BPJS Kesehatan, deskripsi dari obat antihiperqlikemia yang tersedia di Puskesmas (nama obat, bentuk sediaan, cara kerja, dosis, frekuensi pemakaian, waktu pemakaian, efektivitas, efek samping terhadap berat badan, proporsi kejadian hipoglikemia berat dan ringan, efek samping lainnya, dan kebutuhan *monitoring*), target pengobatan DMT2, tindakan yang harus dilakukan jika lupa minum obat, cara penyimpanan obat, cara pemeriksaan gula darah secara mandiri

(tujuan, pasien yang dianjurkan, waktu yang dianjurkan, titik pengambilan darah, prosedur pemeriksaan, dan interpretasi hasil pemeriksaan gula darah), serta hipoglikemia (penyebab, gejala-gejala, dan cara mengatasi hipoglikemia).

Kuesioner yang digunakan dirancang berdasarkan enam konstruk HBM dan telah valid dengan nilai koefisien korelasi tiap soal dengan total skor  $>0,3$  (0,450–0,981) dan reliabel dengan nilai *Cronbach's Alpha*  $>0,6$  (0,836–0,931). Kuesioner ini terdiri dari 30 butir pertanyaan yang terdiri dari 18 butir aspek pengetahuan, tujuh butir aspek sikap dan lima butir aspek tindakan. Aspek pengetahuan meliputi pengertian diabetes, penyebab diabetes, faktor risiko komplikasi, komplikasi DMT2, tujuan terapi jangka pendek dan jangka panjang, prinsip pengobatan DMT2, durasi pengobatan DMT2, obat antihiperqlikemia, cara penyimpanan obat, gaya hidup yang bermanfaat untuk mengontrol gula darah, tujuan pemeriksaan gula darah mandiri (PGDM), waktu PGDM berdasarkan tujuan, interpretasi hasil PGDM, gejala, pencegahan serta cara-cara mengatasi hipoglikemia, langkah jika lupa minum obat. Aspek sikap meliputi perasaan, keyakinan, dan kecenderungan perilaku terhadap diet, terapi obat antihiperqlikemia, efek samping obat antihiperqlikemia, ketercapaian target gula darah, manfaat PGDM, gejala dan cara mengatasi hipoglikemia. Aspek tindakan adalah tindakan/praktik yang telah dilakukan berkaitan dengan kontrol diet sesuai anjuran dokter, berolahraga dengan durasi sesuai anjuran, minum obat dan makan sesuai jadwal, melakukan PGDM secara rutin, dan menyimpan obat dengan baik. Glukometer yang digunakan yaitu bermerk *Accu-Check* tipe *Active* yang diproduksi oleh *Roche Diagnostics GmbH*, Mannheim, Jerman. Glukometer *strip-test* ini digunakan untuk mengukur kadar gula darah puasa sebagai hasil kinis pengobatan jangka pendek.

Subjek pada penelitian ini adalah penderita DMT2 peserta BPJS Kesehatan yang sedang berobat di Puskesmas 1 Denpasar Utara serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain: penderita belum pernah dirujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut, mampu membaca dan menulis, dapat berbahasa Indonesia, berumur 21–65 tahun, dan bersedia untuk menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi antara lain: penderita DMT2 dengan penyakit penyerta hipertensi yang tidak terkontrol, mengalami keterlambatan/gangguan kognitif, dan wanita hamil. Jumlah populasi penderita DMT2 peserta BPJS yang belum pernah dirujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut yaitu 52 orang, jumlah penderita yang memenuhi kriteria penelitian yaitu 30 orang dan hasil perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus *Slovin* dengan tingkat kesalahan 5% diperoleh jumlah sampel 28 orang. Dari 30 orang penderita dipilih secara acak (*random*) untuk mendapatkan 28 orang subjek penelitian.

Sebelum penelitian dilakukan, seluruh calon subjek penelitian diberikan penjelasan mengenai penelitian yang akan diikuti dan ditanyakan kesediaannya untuk menjadi subjek penelitian. Penderita yang bersedia sebagai subjek penelitian diminta mengisi dan menandatangani *statement of consent*, serta mengisi data individu yang berisi data sosial-demografi, sedangkan pasien yang tidak bersedia sebagai subjek penelitian tidak diikuti dalam penelitian. Subjek penelitian lalu menjawab kuesioner dan diukur kadar gula darah puasanya (*pretest*), selanjutnya diberikan PDA dan dijelaskan secara singkat isinya yang berkaitan dengan penyebab dan gejala DMT2, bahaya jika gula darah tidak terkontrol, faktor risiko dan komplikasi DMT2, tujuan pengobatan DMT2, manajemen DMT2, manfaat berolahraga dan berhenti merokok, mengelola stres, mengontrol lemak darah dan mengontrol tekanan darah, prinsip dan durasi dari pengobatan DMT2, tahapan pengobatan

DMT2, target pengobatan DMT2, obat-obat DMT2 di fasilitas kesehatan tingkat pertama (Puskesmas), cara penyimpanan obat yang baik, langkah yang dilakukan apabila lupa minum obat, pemeriksaan gula darah mandiri, interpretasi hasil pemeriksaan gula darah mandiri, serta penyebab, pencegahan, gejala dan cara mengatasi hipoglikemia. Subjek diminta membaca ulang isi PDA yang belum dipahami (PDA dibawa ke rumah). Setelah empat minggu, subjek didatangi ke rumahnya dan diminta menjawab kuesioner dan diukur kadar gula darah puasanya (*posttest*). Data yang terkumpul lalu direkap dan dianalisis secara statistik menggunakan SPSS versi 20. Seluruh subjek penelitian dapat mengikuti rangkaian penelitian.

Uji statistik untuk mengetahui perbedaan pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa sebelum dan setelah pemberian PDA menggunakan *paired t-test* jika data berdistribusi normal atau *Wilcoxon-sign rank test* jika data tidak berdistribusi normal. Korelasi antara pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa diuji dengan korelasi bivariat *Spearman*. Nilai signifikansi dapat diterima dengan tingkat kesalahan 5% ( $p < 0,05$ ).

## Hasil

Karakteristik dari subjek penelitian disajikan dalam Tabel 1. Hasil uji beda pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa disajikan dalam Tabel 2.

Uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa antara sebelum dan setelah pemberian PDA. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat korelasi yang signifikan antara pengetahuan, sikap dan tindakan tetapi tidak dengan kadar gula darah puasa. Hasil uji korelasi antara pengetahuan, sikap dan tindakan disajikan pada Tabel 3 dan Gambar 1.



**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>	13	46,43
Laki-laki	15	53,57
Perempuan		
<b>Usia (tahun)</b>		
30–39	2	7,143
40–49	2	7,143
50–59	14	50
60–65	10	35,714
<b>Kategori IMT (IMT)</b>		
Berat badan kurang (<18,5 kg/m <sup>2</sup> )	1	3,57
Berat normal (18,5–22,9 kg/m <sup>2</sup> )	2	7,14
Berat badan lebih berisiko (23,0–24,9 kg/m <sup>2</sup> )	6	21,43
Obesitas tingkat I (25,0–29,9 kg/m <sup>2</sup> )	16	57,14
Obesitas tingkat II (≥30,0 kg/m <sup>2</sup> )	3	10,71
<b>Pendidikan Formal Terakhir</b>		
Tidak lulus SD/ sederajat	1	3,57
SD/ sederajat	5	17,86
SMP/ sederajat	3	10,71
SMA/ sederajat	14	50
Pendidikan tinggi	5	17,86
<b>Pekerjaan</b>		
Ibu rumah tangga	10	35,71
PNS	3	10,71
Wiraswasta	3	10,71
Karyawan swasta	1	3,57
Pensiunan	6	21,43
Tidak bekerja	5	17,86
<b>Lama Menderita DM (tahun)</b>		
≤5	24	85,71
>5	4	14,29
<b>Penyakit Penyerta yang Diderita</b>		
Hipertensi	9	32,14
Dislipidemia	2	7,14
Lain-lain	3	10,71
Tanpa penyakit penyerta	14	50,00
<b>Kepesertaan Prolanis</b>		
Peserta Prolanis	6	21,43
Bukan peserta Prolanis	22	78,57
<b>Jumlah Item Obat DM yang Digunakan</b>		
1	6	21,43
2	22	78,57
<b>Obat DM yang Digunakan</b>		
Metformin 500 mg	5	17,86
Glimepirid 1 mg	1	3,57
Metformin 500 mg + Glimepirid 1 mg	22	78,57
<b>Frekuensi Olahraga Per Minggu</b>		
<3 kali	18	64,29
≥3 kali	10	35,71
<b>Durasi Olahraga Rata-Rata Per Minggu</b>		
<150 menit	18	64,29
≥150 menit	10	35,7

**Tabel 2 Hasil Uji Beda Pengetahuan, Sikap, Tindakan dan Kadar Gula Darah Puasa**

Variabel	Rata-rata ± Standar Deviasi		Nilai p
	Pretest	Posttest	
Pengetahuan	12,71 ± 2,242	14,50 ± 1,816	0,000*
Sikap	21,46 ± 1,934	26,71 ± 2,175	0,000**
Tindakan	12,93 ± 2,356	16,14 ± 1,715	0,000*
Kadar Gula Darah Puasa	141,54 ± 61,972	123,18 ± 45,385	0,031**

Keterangan: \*=paired t-test; \*\*=Wilcoxon signed rank test

**Pembahasan**

Uji statistik menunjukkan bahwa terdapat peningkatan signifikan pada pengetahuan, sikap dan tindakan, serta penurunan signifikan kadar gula darah puasa antara sebelum dan setelah pemberian PDA. Hasil ini sejalan dengan penelitian *quasi-experimental* efek edukasi yang berlandaskan HBM kepada penderita *Pemphigus vulgaris* yang dilakukan oleh Sadeghi dkk. (2014) yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan signifikan pada pengetahuan, sikap dan tindakan.<sup>15</sup> Penelitian acak terkontrol yang dilakukan Mathers dkk. (2012), Branda dkk. (2013), dan Bailey dkk. (2016) menyimpulkan terjadi peningkatan pengetahuan subjek yang mendapatkan PDA dibandingkan subjek yang mendapatkan perawatan biasa.<sup>12,16,17</sup>

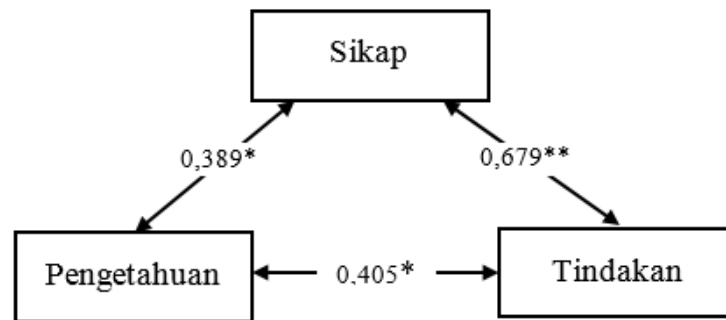
PDA dapat digunakan sebagai alat edukasi mandiri bagi penderita DMT2. Pemberian PDA merupakan salah satu bentuk upaya untuk

mengaktifasi penderita untuk terlibat aktif dalam pengelolaan terapi penyakitnya. Secara normatif, hasil edukasi berupa perubahan/ peningkatan tiga aspek pendidikan yaitu pengetahuan, sikap dan keterampilan/tindakan.

PDA dibuat dalam bentuk *booklet* berwarna dengan gambar yang relevan sehingga menarik untuk dibaca, serta dirancang berdasarkan konstruk HBM. Menurut teori ini, perilaku kesehatan ditentukan oleh keyakinan (*belief*) seseorang atau persepsi tentang penyakit dan strategi yang tersedia untuk mengurangi terjadinya penyakit. Empat konstruk utama HBM yang menjadi landasan penyusunan PDA antara lain persepsi keparahan (*perceived seriousness*), persepsi kerentanan (*perceived susceptibility*), persepsi manfaat (*perceived benefit*), dan persepsi hambatan (*perceived barrier*). Persepsi keparahan menguraikan komplikasi akut dan kronis yang dapat terjadi serta berpengaruh terhadap kehidupan individu dan hubungan sosial penderita

**Tabel 3 Hasil Korelasi Pengetahuan, Sikap, Tindakan dan Kadar Gula Darah Puasa**

		Pengetahuan	Sikap	Tindakan	Kadar Gula Darah Puasa	
<b>Spearman's rho</b>	<b>Pengetahuan</b>	<i>Correlation Coefficient</i>	1,000	<b>0,389</b>	<b>0,405</b>	
		<i>Sig. (2-tailed)</i>		0,003	0,002	<b>0,348</b>
		N	56	56	56	56
	<b>Sikap</b>	<i>Correlation Coefficient</i>	<b>0,389</b>	1,000	<b>0,679</b>	-0,175
		<i>Sig. (2-tailed)</i>	0,003		0,000	<b>0,196</b>
		N	56	56	56	56
	<b>Tindakan</b>	<i>Correlation Coefficient</i>	<b>0,405</b>	<b>0,679</b>	1,000	-0,142
		<i>Sig. (2-tailed)</i>	0,002	0,000		<b>0,296</b>
		N	56	56	56	56
	<b>Kadar Gula Darah Puasa</b>	<i>Correlation Coefficient</i>	-0,128	-0,175	-0,142	1,000
		<i>Sig. (2-tailed)</i>	<b>0,348</b>	<b>0,196</b>	<b>0,296</b>	
		N	56	56	56	56



**Gambar 1 Korelasi Pengetahuan, Sikap dan Tindakan**

Keterangan: \*=korelasi signifikan dengan nilai  $p < 0,05$ ; \*\*=korelasi signifikan dengan nilai  $p < 0,001$

DMT2. Subjek yang memiliki pengetahuan tentang komplikasi DMT2 ini diharapkan memiliki sikap dan perilaku untuk mencegah/menghambat terjadinya komplikasi tersebut. Persepsi kerentanan menguraikan faktor risiko dan tingkat risiko terjadinya komplikasi pada penderita DMT2. Subjek yang memiliki pengetahuan tentang faktor-faktor dan tingkat risiko komplikasi DMT2 mampu menghindari faktor risiko atau mengurangi tingkat risiko dengan memodifikasi gaya hidup. Persepsi manfaat menguraikan tentang penatalaksanaan penderita DMT2 pada fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama yang meliputi: tujuan pengobatan, pilihan gaya hidup sehat (makan makanan yang bergizi, berolahraga teratur, mengontrol gula darah, mengontrol tekanan darah, mengelola stres, berhenti/tidak merokok dan mengontrol lemak darah), prinsip, lama dan target pengobatan DMT2, obat-obat DMT2 dan tahapan pengobatannya, pemeriksaan gula darah mandiri, serta gejala, penyebab, pencegahan dan cara mengatasi hipoglikemia. Subjek yang memiliki gambaran utuh mengenai penatalaksanaan DMT2 ini diharapkan menerapkan gaya hidup sehat, patuh menggunakan obat, mampu melakukan pemeriksaan gula darah secara mandiri, serta mampu mencegah, mengenali gejala dan mengatasi hipoglikemia. Persepsi hambatan menguraikan langkah yang harus dilakukan jika lupa minum obat, sebab lupa merupakan

salah satu faktor penyebab ketidakpatuhan minum obat. Subjek diharapkan melakukan tindakan yang tepat apabila lupa minum obat pada waktu yang telah ditetapkan sehingga tidak akan terjadi hipoglikemia. Berdasarkan persepsi/pengetahuan yang diperoleh dari PDA, subjek diharapkan memiliki sikap dan perilaku yang baik dalam penatalaksanaan penyakitnya sehingga PDA menjadi *cues to action* (isyarat untuk bertindak).

Hasil uji korelasi antara pengetahuan, sikap, tindakan dan kadar gula darah puasa menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pengetahuan, sikap dan tindakan, akan tetapi pengetahuan, sikap dan tindakan tidak berkorelasi signifikan dengan kadar gula darah puasa. Hasil ini sejalan dengan penelitian Avdal dkk. (2015) yang menunjukkan terdapat korelasi positif antara skor pengetahuan dengan skor sikap pada penderita DMT2.<sup>18</sup> Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Al-Naggar dkk. (2017) menunjukkan terdapat hubungan signifikan tetapi lemah antara skor pengetahuan, sikap dan tindakan pada penderita DM.<sup>19</sup> Penelitian *cross-sectional* lain yang dilakukan oleh Islam dkk. (2015) menunjukkan korelasi negatif antara skor pengetahuan dan kontrol glikemik (A1C) lemah dan tidak signifikan.<sup>20</sup>

Menurut Notoatmodjo (2012) perubahan pengetahuan, sikap dan tindakan adalah indikator dari perubahan perilaku. Perubahan

perilaku baru merupakan suatu proses yang kompleks dan memerlukan waktu yang relatif lama, serta melalui tiga tahap yaitu perubahan pengetahuan, perubahan sikap dan perubahan tindakan (praktik). Sebelum mengadopsi perilaku baru, individu harus memiliki pengetahuan yang cukup tentang makna dan manfaat dari perilaku tersebut. Perilaku yang didasari dengan pengetahuan lebih langgeng dibandingkan perilaku yang tidak didasari pengetahuan. Setelah individu memiliki pengetahuan tentang suatu stimulus atau objek, proses selanjutnya adalah menilai dan bersikap terhadap stimulus atau objek tersebut. Menurut Rogers (1974) yang dikutip oleh Notoatmodjo (2012), sebelum individu mengadopsi perilaku baru, di dalam dirinya akan terjadi proses yang berurutan, yaitu kesadaran (mengetahui stimulus), ketertarikan pada stimulus, menimbang baik-buruknya stimulus tersebut, mulai mencoba perilaku baru, melakukan perilaku baru berdasarkan pada pengetahuan, kesadaran dan sikapnya terhadap stimulus tersebut. Setelah seseorang mengetahui stimulus atau objek, kemudian melakukan penilaian atau pendapat terhadap stimulus atau objek tersebut, maka proses selanjutnya diharapkan akan melaksanakan atau mempraktikkan sesuatu yang diketahui atau disikapi (dinilai baik). Dengan demikian terdapat keterkaitan antara pengetahuan, sikap dan tindakan individu terhadap suatu perilaku.<sup>14</sup>

Tidak ada korelasi signifikan antara tingkat pengetahuan, sikap dan tindakan dengan kadar gula darah puasa kemungkinan disebabkan karena pengamatan yang dilakukan hanya satu siklus pengobatan (satu bulan) sehingga evaluasi terhadap ketepatan regimen obat belum dilakukan dan dimungkinkan terjadi ketidaktepatan regimen obat pada beberapa subjek. Hal ini ditunjukkan dengan cukup banyak pasien (delapan orang) yang belum mencapai target kadar gula darah puasa meskipun telah terjadi peningkatan signifikan

pengetahuan, sikap dan tindakan.

Berdasarkan hasil penelitian ini, PDA dapat meningkatkan pengetahuan, sikap dan tindakan serta menurunkan kadar gula darah puasa pasien DMT2 peserta BPJS sehingga berimplikasi pada peningkatan efektivitas terapi dan efisiensi penggunaan sumber daya. PDA dimungkinkan digunakan sebagai alat edukasi pasien DMT2 di fasilitas pelayanan tingkat pertama yang pada umumnya memiliki keterbatasan tenaga apoteker.

Kekuatan dari penelitian ini adalah PDA sebagai alat edukasi dirancang berdasarkan konstruk HBM yang memberikan keyakinan (*belief*) atau persepsi mengenai DMT2 dan strategi pencegahan perkembangan penyakit menjadi komplikasi kronis. Keterbatasan penelitian ini yaitu hasil klinis yang diukur sebagai gambaran kontrol gula darah adalah kadar gula darah puasa sehingga tidak bisa memberikan gambaran kontrol gula darah dalam suatu periode tertentu. Keterbatasan lainnya yaitu pengukuran kadar gula darah puasa belum ideal karena lama puasa subjek penelitian tidak sama (minimal delapan jam), waktu (jadwal) pengukuran tidak seragam, faktor lain yang dapat memengaruhi kadar gula darah puasa (seperti jenis makanan/minuman, konsumsi alkohol, merokok, obat-obatan, olahraga, dan tingkat stres individu) tidak dikendalikan, serta penggunaan PDA terbatas sebagai alat edukasi, belum sampai pada pengambilan keputusan bersama antara praktisi kesehatan dengan pasien.

## Simpulan

Pemberian *Patient Decision Aid* (PDA) menyebabkan peningkatan signifikan ( $p < 0,05$ ) pada tingkat pengetahuan, sikap dan tindakan, serta menyebabkan penurunan yang signifikan pada kadar gula darah puasa. Terdapat korelasi yang signifikan antara pengetahuan, sikap dan tindakan, namun tidak dengan kadar gula darah puasa.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung penelitian ini, yakni Puskesmas I Denpasar Utara sebagai tempat melakukan penelitian, pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian, Widiastuti yang membantu pengambilan data penelitian, dan seluruh staf dan dosen Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.

### 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. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas, 7<sup>th</sup> Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
2. American Diabetes Association. Strategies for improving care, Sec. 1. In: Standards of medical care in diabetes 2016. Diabetes Care. 2016;39(1):S6–12. doi: 10.2337/dc16-S004
3. Ministry of Health. Self-management support for people with long-term conditions, 2<sup>nd</sup> Edition. Wellington: Ministry of Health; 2016.
4. Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: Patient and provider factors. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):1–9. doi: 10.1016/j.diabres.2011.02.002
5. Zahiri A, Yunivita V, Martha JW. Knowledge, attitude and practice of diabetes mellitus type 2 patients towards compliance to treatment in pusat kesehatan masyarakat. Althea Med J. 2016; 3(3):416–20. doi: 10.15850/amj.v3n3.871
6. McPherson ML, Smith SW, Powers A, Zuckerman IH. Association between diabetes patients' knowledge about medications and their blood glucose control. Res Social Adm Pharm. 2008;4(1):37–45. doi: 10.1016/j.sapharm.2007.01.002.
7. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji DW, Tjokroprawiro A. The DiabCare Asia 2008 study–Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. Med J Indones. 2010;19(4):235–44. doi: 10.13181/mji.v19i4.412
8. Soewondo P. Current practice in the management of type 2 diabetes in Indonesia: Results from The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). J Indon Med Assoc. 2011;61(12):474–81.
9. Pramestutie HR, Sari MP, Illahi RK. The knowledge level of diabetes mellitus patients for drug therapy in the primary health care of Malang. Pharmaceutical J Indones. 2016;2(1):7–11.
10. Boyoh ME, Kaawoan A, Bidjuni H. Relationship of knowledge with medication adherence of diabetes mellitus type 2 patients in Poly Endocrine RSUP. Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. Jurnal Keperawatan. 2015;3(3):1–6.
11. Herman MJ, Supardi S, Yuniar Y. Relationship of the availability of pharmacist with characteristics of primary health center and pharmacy practice in health center. Bulletin Health Systems Res. 2013; 16(1):88–98.
12. Bailey RA, Pfeifer M, Shillington AC, Harshaw Q, Funnell MM, VanWingen J, et al. Effect of a patient decision aid (PDA) for type 2 diabetes on knowledge, decisional self-efficacy, and decisional conflict. BMC Health Serv Res 2016;16: 10. doi: 10.1186/s12913-016-1262-4.

13. Fatema K, Hossain S, Natasha K, Chowdhury HA, Akter J, Khan T, et al. Knowledge attitude and practice regarding diabetes mellitus among nondiabetic and diabetic study participants in Bangladesh. *BMC Public Health*. 2017;17:364–73. doi: 10.1186/s12889-017-4285-9
14. Notoatmodjo S. Health promotion and health behavior, revised edition. Jakarta: PT. Rineka Cipta; 2012.
15. Sadeghi R, Tol A, Baikpour M, Moradi A, Hossaini M. Assessing the effects of a health belief model-based educational program on knowledge attitudes and practice (KAP) among patients with *Pemphigus vulgaris*. *J Cosmetics, Dermatological Sciences Applications*. 2014; 4(4):244–9. doi: 10.4236/jcdsa.2014.44033
16. Mathers N, Ng CJ, Campbell MJ, Colwell B, Brown I, Bradley A. Clinical effectiveness of a patient decision aid to improve decision quality and glycaemic control in people with diabetes making treatment choices: A cluster randomised controlled trial (PANDAs) in general practice. *BMJ Open*. 2012;2(6):1–12. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001469
17. Branda ME, LeBlanc A, Shah ND, Tiedje K, Ruud K, Houten HV, et al. Shared decision making for patients with type 2 diabetes: A randomized trial in primary care. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:1–10. doi: 10.1186/1472-6963-13-301
18. Avdal Eu, Özyazicioğlu N, Dirik G, Akkurt A. A comparison between HbA1c levels and knowledge and attitudes concerning diabetes among type 1 and type 2 diabetics. *Acta Med Mediterr*. 2015;31: 681–6.
19. Al-Naggar RA, Osman MT, Ismail N, Ismail Z, Noor NAM, Ibrahim NS, et al. Diabetes mellitus among selected Malaysian population: A cross-sectional study. *Int J Med Res Health Sci*. 2017;6(4): 1–11.
20. Islam SMS, Niessen LW, Seissler J, Ferrari U, Biswas T, Islam A, et al. Diabetes knowledge and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Bangladesh. *SpringerPlus*. 2015;4:284–90. doi: 10.1186/s40064-015-1103-7

## Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Strok Iskemik di Rumah Sakit Strok Nasional Bukittinggi

Dian A. Juwita, Dedy Almasdy, Tika Hardini

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

### Abstrak

Obat antihipertensi menjadi salah satu obat yang paling banyak diresepkan pada pasien strok iskemik. Penatalaksanaan hipertensi yang tidak tepat pada kedaruratan neurovaskular akut dapat meningkatkan risiko kerusakan otak dan saraf. Penggunaan obat antihipertensi harus dievaluasi melalui program evaluasi penggunaan obat (EPO) untuk menjamin penggunaan obat yang rasional. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kerasionalan/ketepatan penggunaan obat antihipertensi pada pasien strok iskemik meliputi tepat indikasi, tepat obat, tepat regimen dosis dan tepat pasien. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan menggunakan data rekam medis 150 pasien strok iskemik. Kriteria inklusi penelitian yaitu semua pasien strok iskemik nonkardioemboli dan tanpa komplikasi yang menerima terapi antihipertensi di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Rumah Sakit Stroke Nasional (RSSN) Bukittinggi pada tahun 2016. Evaluasi ketepatan dilakukan secara deskriptif dengan membandingkan data penelitian terhadap literatur. Hasil penelitian menunjukkan ketepatan penggunaan obat antihipertensi yaitu 100% tepat indikasi; 84% tepat obat; 96% tepat dosis; 98% tepat frekuensi; dan 100% tepat pasien. Jenis ketidaktepatan yang paling sering ditemui adalah ketidaktepatan kombinasi obat serta ketidaksesuaian pemilihan obat dengan *stage* hipertensi yang diderita pasien. Dibutuhkan peran apoteker rumah sakit sebagai bagian dari upaya peningkatan ketepatan penggunaan obat pada pasien strok.

**Kata kunci:** Antihipertensi, evaluasi penggunaan obat, strok iskemik, tepat dosis, tepat indikasi, tepat obat

## Evaluation of Antihypertensive Drug Use on Ischemic Stroke Patients at National Stroke Hospital Bukittinggi

### Abstract

Antihypertensive drugs are the most widely prescribed drug for ischemic stroke patients. Inappropriate management of hypertension in acute neurovascular emergencies may increase the risk of brain and nerve damage. Use of antihypertensive drugs should be evaluated through a drug use evaluation program to ensure rational use of drugs. This study aimed to examine the rationale for the use of antihypertensive drugs in patients with ischemic stroke including indications, drugs, dosage regimens and patients. This research was a retrospective descriptive study using medical record data of 150 ischemic stroke patients who met the inclusion criteria, *i.e.* all non-cardioembolic and uncomplicated ischemic stroke patients receiving antihypertensive therapy in Inpatient Care (IRNA of National Stroke Hospital Bukittinggi (RSSN) in 2016. The evaluation of accuracy was done descriptively by comparing the research data with the literature. The results showed that 100% of medication use was precisely indicated; 84% precise medication; 96% right dose; 98% exact frequency; and 100% precise patient. Inappropriate drug selection compared to the stage of hypertension and incorrect drug combinations were the most common types of inappropriate medications found in this study inaccuracies. It takes the role of hospital pharmacists as part of efforts to improve the accuracy of drug use in stroke patients.

**Keywords:** Antihypertensive, correct dose, drugs use evaluation, ischemic stroke, precise indication, proper drug

**Korespondensi:** Dian A. Juwita, M. Farm, Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat 25163, Indonesia, *email:* dianayu121@gmail.com

Naskah diterima: 31 Oktober 2017, Diterima untuk diterbitkan: 28 Mei 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Strok merupakan suatu sindrom yang terdiri dari gejala hilangnya fungsi sistem saraf pusat fokal (atau global) yang dapat menyebabkan kerusakan pada otak maupun sumsum tulang belakang akibat tidak normalnya suplai darah.<sup>1</sup> Mekanisme vaskular penyebab strok terbagi menjadi dua: adanya iskemik (sumbatan) yang mengakibatkan terganggunya aliran darah ke otak dan hemoragik (pendarahan) yaitu pecahnya pembuluh darah dan mengalirkan darah ke otak dan area extravaskular di antara kranium.<sup>1,2</sup> Strok iskemik merupakan strok yang timbul akibat trombosis atau embolisasi yang terjadi mengenai pembuluh darah otak dan menyebabkan obstruksi aliran darah otak yang mengenai satu atau lebih pembuluh darah otak.<sup>2</sup>

Sekitar 85% dari semua strok disebabkan oleh strok iskemik.<sup>2,3</sup> Penyakit ini merupakan penyebab kematian ketiga terbesar setelah penyakit jantung dan penyakit kanker.<sup>4</sup> Saat ini, Indonesia menjadi negara dengan jumlah penderita strok terbesar di Asia. Prevalensi strok di Sumatera Barat sedikit lebih tinggi dari prevalensi nasional dengan prevalensi 12,2%.<sup>5</sup>

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya strok iskemik.<sup>6</sup> Sekitar 70% hingga 94% pasien strok akut mengalami peningkatan tekanan darah sistolik hingga di atas 140 mmHg.<sup>4</sup> Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat sekitar 73,9% pasien strok akut yang mengalami hipertensi di Indonesia, dan 22,5–27,6% di antaranya mengalami peningkatan tekanan darah sistolik di atas 180 mmHg.<sup>3,5</sup> Oleh karena itu, obat antihipertensi menjadi salah satu obat yang paling banyak diresepkan pada pasien strok iskemik.<sup>7</sup>

Banyak studi yang menunjukkan adanya suatu hubungan berbentuk kurva U (*U-shaped relationship*) antara hipertensi pada strok akut (iskemik maupun hemoragik) dengan

kematian dan kecacatan, yang berarti bahwa tingginya tekanan darah pada level tertentu berkaitan dengan tingginya kematian dan kecacatan.<sup>8,9</sup> Penanganan hipertensi merupakan hal yang sangat penting untuk dilakukan pada pasien strok sebagai pencegahan terjadinya strok berulang maupun komplikasi vaskular lainnya.<sup>10</sup> Penatalaksanaan hipertensi yang tidak tepat pada kedaruratan neurovaskular akut dapat menyebabkan peningkatan risiko kerusakan otak dan saraf.<sup>9,10</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan adanya ketidaktepatan dalam penggunaan obat antihipertensi pada pasien strok iskemik, di antaranya tidak tepat obat (24,25%), tidak tepat dosis (3,03%), tidak tepat rute pemberian (15,15%), serta pengobatan yang masih tidak konsisten atau tidak sesuai dengan pedoman/*guideline* (31,2%).<sup>8</sup> Sebuah penelitian di salah satu rumah sakit di Manado juga menunjukkan hasil tidak tepat obat yakni sebesar 35,9% dan tidak tepat dosis sebesar 35,9%.<sup>11</sup> Selain itu, potensi interaksi obat juga masih dijumpai. Terdapat 69 kasus (76,7%) memiliki interaksi obat dengan total 286 kejadian interaksi, dan 96 kejadian (33,6%) di antaranya melibatkan obat antihipertensi.<sup>8</sup>

Apoteker bertanggungjawab memberikan pelayanan farmasi klinik serta untuk menjamin kerasionalan penggunaan obat yang diterima oleh pasien dalam rangka untuk meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan risiko efek samping, sehingga pasien benar-benar memperoleh manfaat positif dari penggunaan obat tersebut.<sup>11</sup> Salah satu bentuk pelayanan farmasi klinik yang dapat dilakukan adalah evaluasi penggunaan obat (EPO). Program EPO merupakan proses evaluasi terstruktur dan berkesinambungan yang bertujuan untuk mendapatkan gambaran dari pola penggunaan obat di rumah sakit, juga sebagai pedoman dalam memperbaiki penggunaan obat agar tercapainya terapi yang aman, efektif, dan efisien bagi pasien.<sup>11</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kerasionalan atau ketepatan



penggunaan obat antihipertensi pada pasien strok iskemik di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Rumah Sakit Stroke Nasional (RSSN) Bukittinggi yang meliputi tepat indikasi, tepat obat, tepat regimen dosis dan tepat pasien.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pengambilan data rekam medis secara retrospektif. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu semua pasien strok iskemik non kardioemboli dengan tanpa komplikasi yang mendapatkan terapi antihipertensi di IRNA RSSN Bukittinggi selama tahun 2016. Data yang dikumpulkan dari rekam medis, yakni berupa identitas diri pasien, diagnosis, dan terapi obat antihipertensi (nama obat, dosis, frekuensi pemakaian, rute pemberian), dicatat dan dipindahkan ke lembar pengumpulan data yang telah dipersiapkan. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat izin penelitian dari direktur RS dengan nomor izin penelitian DM.01.01/6/129/2017.

Kriteria yang digunakan dalam menilai ketepatan obat meliputi tepat indikasi, tepat obat, tepat regimen dosis dan tepat pasien. Penggunaan obat dikatakan tepat indikasi ketika keputusan persepan obat didasarkan atas indikasi medis yang ditemukan pada pasien dan terapi obat yang dipilih merupakan terapi yang efektif dan aman. Tepat pasien yaitu keadaan pemilihan obat antihipertensi

sudah sesuai dengan kondisi fisik pasien (tidak kontraindikasi, alergi, dan lain-lain). Tepat obat yaitu pemilihan antihipertensi bagi pasien strok iskemik sudah sesuai dengan standar/kriteria yang telah ditetapkan. Tepat dosis yaitu obat yang digunakan sudah sesuai dengan dosis pemberian yang ditetapkan literatur. Evaluasi ketepatan dilakukan dengan membandingkan aspek-aspek penggunaan obat antihipertensi di lapangan dengan kriteria penggunaan yang telah ditetapkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) dan pedoman penatalaksanaan hipertensi yang dikeluarkan oleh *Joint National Committee* (JNC) 8. Data hasil analisis lalu disajikan dalam bentuk persentase.

## Hasil

Dari 1500 pasien strok yang mendapatkan perawatan di IRNA RSSN Bukittinggi selama tahun 2016, diperoleh sebanyak 150 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Pada Tabel 1 dapat dilihat hasil karakteristik demografi dan klinis pasien. Pasien strok iskemik yang mendapatkan terapi obat antihipertensi paling banyak berjenis kelamin laki-laki (53,33%), rentang umur penderita berusia 40–65 tahun (75,33%).

Selain analisis demografi dan klinis, pada penelitian ini juga dilakukan analisis terhadap ketepatan penggunaan obat antihipertensi (Tabel 2) dan analisis pola penggunaan obat

**Tabel 1 Karakteristik Demografi dan Klinis Pasien Strok Iskemik di IRNA RSSN Bukittinggi**

Karakteristik Pasien	Parameter	Jumlah Pasien (n=150)	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	80	53,33%
	Perempuan	70	46,66%
Usia	<40 tahun	7	4,66%
	40–65 tahun	113	75,33%
	>65 tahun	30	20%
Kondisi klinis penyerta	Hipertensi	75	50%
	Hipertensi + Diabetes melitus	50	33,33%
	Hipertensi + Dislipidemia	20	13,33%
	<i>Cardio Heart Failure</i> (CHF)	5	3,33%

**Tabel 2 Evaluasi Ketepatan Penggunaan Obat Antihipertensi Pasien Strok Iskemik yang Mendapat Obat Antihipertensi**

No.	Indikator Kerasionalan/ Ketepatan Penggunaan Obat	Jumlah Pasien (n=150)	Persentase Ketepatan Penggunaan Obat (%)
1	Tepat indikasi	150	100%
2	Tepat pasien	150	100%
3	Tepat obat	126	84%
4	Tepat dosis	96	96%
5	Tepat frekuensi	98	98%

antihipertensi (Tabel 3). Terdapat berbagai macam kombinasi dari obat antihipertensi yang diberikan pada pasien strok iskemik di IRNA RSSN Bukittinggi. Terapi tunggal antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah diltiazem dan amlodipin (golongan *Calcium Channnel Blocker/CCB*). Kombinasi obat antihipertensi yang paling banyak yaitu amlodipin dan candesartan untuk kombinasi dua obat, serta diltiazem, candesartan dan clondin/amlodipin untuk terapi antihipertensi dengan kombinasi tiga obat (Tabel 3).

## Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 80 pasien (53,33%) strok iskemik yang mendapatkan terapi obat antihipertensi di IRNA RSSN Bukittinggi adalah pasien laki-laki dan sebanyak 70 pasien (46,66%) adalah pasien perempuan (Tabel 1). Jumlah pasien perempuan yang menderita strok iskemik ini lebih sedikit dibandingkan laki-laki dikarenakan adanya pengaruh hormon estrogen yang berperan dalam meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein (HDL)*.<sup>12,13</sup> Kolesterol HDL dalam kadar yang tinggi dapat menjadi faktor pelindung dalam mencegah terjadinya proses aterosklerosis.<sup>2</sup> Terjadinya aterosklerosis dalam jangka waktu yang panjang akan menyebabkan penebalan serta pengerasan arteri. Sumbatan pada pembuluh darah ini dapat pecah dengan cara mendadak sehingga menyebabkan darah membeku di daerah sekitar pembuluh darah arteri yang

pecah.<sup>2</sup> Apabila hal ini terjadi di otak, maka dapat menyebabkan strok. Efek perlindungan estrogen ini dianggap sebagai penjelasan mengenai adanya imunitas perempuan pada rentang usia *pre-menopause*.<sup>13</sup> Selain itu, faktor risiko berupa penyakit arteri perifer, kebiasaan merokok, stres dan gaya hidup yang tidak sehat lebih sering dijumpai pada laki-laki. Kondisi-kondisi tersebut berpotensi meningkatkan risiko terjadinya kelainan pada pembuluh darah pada laki-laki yang dapat memicu terjadinya strok.<sup>14</sup>

Pasien yang menderita strok iskemik di RSSN Bukittinggi mayoritas berada dalam rentang atau kelompok umur 45–65 tahun, yaitu sebanyak 113 pasien (75,33%) (Tabel 1). Beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan strok paling banyak terjadi pada penderita dengan usia >50 tahun.<sup>3,11</sup> Tekanan darah akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia, sebab arteri secara perlahan kehilangan elastisitasnya.<sup>6</sup> Terjadinya strok pada rentang usia ini juga dapat disebabkan oleh beberapa kondisi medis, di antaranya tekanan darah tinggi, diabetes, kelainan pembuluh darah atau jantung, dan migrain. Faktor hidup yang tidak sehat, seperti konsumsi rokok dan alkohol, juga diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya strok pada kelompok usia ini.<sup>4,6,15</sup>

Penggunaan terapi antihipertensi di RSSN Bukittinggi 100% tepat indikasi (Tabel 2), yang artinya pemberian antihipertensi pada pasien strok iskemik ini telah sesuai dengan indikasi yang seharusnya menurut standar/

**Tabel 3 Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pasien Strok Iskemik di IRNA RSSN Bukittinggi Tahun 2016**

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah Hari Penggunaan Obat	Persentase Jenis Obat n=625 (%)	Persentase Golongan Obat n=625 (%)
<b>Terapi Tunggal</b>				
1. Diuretik	1. Furosemid	5	0,48%	1,76%
	2. Spironolacton	8	1,28%	
2. CCB	1. Amlodipin	187	29,92%	60,64%
	2. Diltiazem	192	30,72%	
3. ARB	Candesartan	5	0,8%	0,8%
4. ACEI	1. Ramipril	8	1,28%	7,2%
	2. Captopril	14	2,24%	
	3. Lisinopril	23	3,68%	
5. Agonis reseptor $\alpha_2$ adrenergik	Clonidin	4	0,32%	0,32%
6. Penghambat reseptor $\beta_1$ -adrenergik	Bisoprolol	20	3,2%	3,2%
<b>Terapi Kombinasi 2 Obat</b>				
1. Diuretik + ACEI	Spironolacton + Lisinopril	1	0,16%	0,16%
2. Diuretik + CCB	Furosemid + Diltiazem	2	0,32%	0,32%
3. Diuretik + Penghambat reseptor $\beta_1$ -adrenergik	Furosemid + Bisoprolol	4	0,96%	0,96%
4. CCB + CCB	Diltiazem + Amlodipin	17	2,72%	2,72%
5. CCB + ARB	1. Diltiazem + Candesartan	25	4%	9,68%
	2. Diltiazem + Telmisartan	4	1,2 %	
	3. Amlodipin + Candesartan	28	4,48%	
6. CCB + ACEI	1. Diltiazem +Captopril	1	0,16%	3,04%
	2. Amlodipin + Lisinopril	10	1,6%	
	3. Amlodipin + Captopril	8	1,28%	
7. CCB + Agonis reseptor $\alpha_2$ adrenergik	1. Diltiazem + Clonidin	12	1,92%	5,76%
	2. Amlodipin + Clonidin	24	3,84%	
8. ACEI + Penghambat reseptor $\beta_1$ -adrenergik	Lisinopril + Bisoprolol	1	0,16%	0,16%
9. ARB + Agonis reseptor $\alpha_2$ adrenergik	Candesartan + Clonidin	1	0,16%	0,16%
<b>Terapi Kombinasi 3 Obat</b>				
1. CCB + ARB + Agonis reseptor $\alpha_2$ adrenergik	1. Diltiazem + Clonidin	6	0,96%	1,6%
	2. Amlodipin + Candesartan + Clonidin	4	0,64%	
2. CCB + CCB + ARB	Diltiazem + Amlodipin + Candesartan	6	0,96%	0,96%
3. CCB + ACEI + ACEI	Amlodipin + Captopril+ Lisinopril	3	0,48%	0,48%
4. CCB + ARB + Diuretik	Diltiazem + Candesartan + Furosemid	2	0,32%	0,32%

Keterangan: CCB=Calcium Channel Blocker, ARB=Angiotensin Receptor Blocker, ACEI=Angiotensin Converting Enzyme Receptor Inhibitor

kriteria yang telah ditetapkan. Antihipertensi merupakan salah satu obat yang diberikan pada penanganan pasien stroke iskemik dengan hipertensi.<sup>2,7</sup> Tekanan darah tinggi berkaitan dengan *outcome* yang buruk, sehingga untuk penanganannya perlu dilakukan pemantauan tekanan darah serta pengobatan yang tepat. Penggunaan obat antihipertensi yang tidak tepat dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien.<sup>16,17</sup>

Tabel 3 menunjukkan bahwa berdasarkan pola penggunaan antihipertensi di bangsal syaraf RSSN Bukittinggi, jenis (golongan) obat antihipertensi yang paling sering diberikan kepada pasien adalah golongan penghambat saluran kalsium (*Calcium Channel Blocker/CCB*). Diltiazem dan amlodipin merupakan obat-obat yang paling sering menjadi pilihan terapi untuk pasien stroke iskemik di RSSN Bukittinggi bila dibandingkan obat lainnya. Obat-obat penghambat saluran kalsium ini diberikan baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi terapi melalui rute per oral. Diltiazem dan amlodipin memang termasuk ke dalam obat antihipertensi yang dianjurkan oleh PERDOSSI dalam penatalaksanaan hipertensi pada pasien stroke iskemik.<sup>7,15</sup> Obat-obatan ini diketahui dapat memberikan efek perlindungan yang baik bagi pasien stroke yaitu menghambat *influx* kalsium sehingga terjadi relaksasi pada otot.<sup>18</sup> Selain itu, obat ini merupakan agen terapeutik yang efektif dalam penurunan tekanan darah sistol dan diastol dibandingkan antihipertensi lain pada pasien stroke.<sup>18,19</sup>

Tepat pasien merupakan keadaan dengan kondisi pemilihan obat antihipertensi sudah sesuai dengan kondisi klinis pasien.<sup>11</sup> Kondisi klinis penyerta pasien stroke iskemik yang paling banyak ditemui pada penelitian ini adalah penyakit hipertensi dan diabetes (Tabel 1). Pasien stroke iskemik dengan hipertensi dapat menggunakan semua jenis golongan obat antihipertensi, namun penggunaannya harus disesuaikan dengan kondisi klinis dan

fisiologis masing-masing pasien.<sup>7,17</sup> Pilihan antihipertensi untuk pasien stroke iskemik dengan diabetes yang direkomendasikan antara lain golongan CCB, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), diuretik, penghambat reseptor beta adrenergik dan *Angiotensin Converting Enzyme Receptor Inhibitor*.<sup>15,18,20</sup> Pada penelitian ini, semua pasien dengan penyakit penyerta hipertensi, diabetes dan yang lainnya sudah mendapatkan obat antihipertensi yang tepat dan telah sesuai dengan golongan obat yang direkomendasikan, artinya semua terapi yang diberikan sudah 100% tepat pasien (Tabel 2).

Dari 150 orang pasien, hanya 126 (84%) pasien yang memenuhi kriteria tepat obat. Sebanyak tujuh orang pasien yang termasuk tidak tepat obat mendapatkan kombinasi obat yang tidak sesuai dengan tekanan darahnya, oleh karena itu pemberian ini dipandang tidak sesuai dengan kriteria yang ditetapkan. Pada JNC 7 telah ditetapkan bahwa penggunaan dan kombinasi dari obat-obat antihipertensi harus disesuaikan dengan *stage* hipertensi pasien.<sup>15</sup> Pemberian obat antihipertensi yang tidak sesuai dengan *stage* hipertensi dapat meningkatkan risiko hipotensi maupun risiko komplikasi neurovaskular lainnya.<sup>8,11</sup>

Bentuk ketidaktepatan obat lainnya adalah 19 orang pasien mendapat kombinasi obat antihipertensi yang berasal dari golongan obat yang sama. Dari 19 orang tersebut, sebanyak enam orang pasien di antaranya memperoleh kombinasi obat antihipertensi diltiazem dan amlodipine, yang keduanya merupakan obat dari golongan CCB. Terapi antihipertensi pada pasien stroke iskemik yaitu dapat berupa terapi tunggal (monoterapi) maupun terapi kombinasi dari dua, tiga atau bahkan empat antihipertensi,<sup>2,7</sup> akan tetapi penggunaan terapi kombinasi obat harus dilakukan secara tepat. Pemberian obat dari golongan yang sama dapat menyebabkan efek samping obat meningkat, serta menimbulkan ketidakefektifan biaya pengobatan pasien.<sup>21-23</sup>

Kombinasi obat antihipertensi yang paling

sering diberikan di RSSN Bukittinggi adalah amlodipin dan candesartan untuk kombinasi dari dua obat, serta diltiazem, candesartan, dan clonidin/amlodipin untuk kombinasi dari tiga obat (Tabel 3). Kombinasi ini dipandang sudah tepat dikarenakan pemilihan kombinasi berasal dari golongan obat yang berbeda, yakni ARB, CCB dan agonis alfa.

Hasil evaluasi ketepatan dosis diperoleh ketepatan dosis sebesar 96%. Ketidaktepatan ditemukan pada penggunaan obat clonidin dan amlodipin. Dosis minimal penggunaan clonidin adalah 0,2 mg per hari untuk dewasa dan 0,1 mg untuk geriatri, sedangkan dosis maksimalnya adalah 2,4 mg per hari.<sup>7</sup> Dosis harian yang digunakan adalah 0,05–0,4 mg dua kali sehari. Sebanyak lima orang pasien menggunakan clonidin dengan dosis 0,075 satu kali sehari. Jika dihitung, dosis tersebut tidak mencapai dosis efektif minimal dari clonidin, atau dapat dikatakan dosis kurang. Hal ini mengakibatkan konsentrasi obat tidak berada pada rentang dosis terapi, akibatnya dapat mengakibatkan ketidakefektifan terapi obat.<sup>8,24</sup>

Berdasarkan analisis ketepatan frekuensi, diperoleh ketepatan frekuensi yaitu sebesar 98%. Ketidaktepatan frekuensi terapi dapat mengakibatkan ketidaktepatan pada dosis terapi yang diberikan. Ketidaktepatan frekuensi ditemukan pada penggunaan obat clonidin. Frekuensi dari penggunaan obat clonidin yang disarankan terbagi atas dua sampai tiga dosis dalam sehari.<sup>7,15</sup> Pada pasien digunakan terapi tunggal clonidin satu kali sehari, sehingga dalam hal ini dikatakan tidak tepat frekuensi dikarenakan tidak sesuai dengan kriteria atau standar yang ditetapkan.

### Simpulan

Masih terdapat ketidaktepatan penggunaan obat antihipertensi pada pasien stroke iskemik di RSSN Bukittinggi apabila penggunaan obat ini dibandingkan dengan standar/kriteria yang

menjadi rujukan. Ketidaksesuaian pemilihan obat dengan *stage* hipertensi yang diderita oleh pasien dan kombinasi obat yang tidak tepat merupakan jenis ketidaktepatan yang paling sering ditemui. Dibutuhkan peran serta dari apoteker rumah sakit sebagai bagian dari upaya peningkatan ketepatan penggunaan obat pada pasien stroke.

### Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat dan memberikan kontribusi yang berarti dalam penelitian ini.

### Pendanaan

Penelitian ini menggunakan Dana Penelitian Pengembangan Dosen Dana DIPA Fakultas Farmasi Universitas Andalas Tahun Anggaran 2017.

### Konflik Kepentingan

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

### Daftar Pustaka

1. Caplan LR. Stroke: A clinical approach, 4<sup>th</sup> Edition. Boston: Elsevier; 2009.
2. Saseen JJ, Maclaughlin JM. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM (Ed). Pharmacotherapy: A pathophysiology approach, 7<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw Hill Company; 2008.
3. Sepriani R, Wahyuni FS, Almahdy A, Armal K. Indication accuracy of alprazolam use in stroke patients of Neurology Ward of National Stroke Hospital Bukittinggi - Indonesia. J Sains Farm Klin. 2014;1(1): 95–100. doi: 10.29208/jsfk.2014.1.1.17
4. Hassan Y, Aziz NA, Al-Jabi SW, Looi I,

- Zyoud SH. Evaluation of antihypertensive therapy among ischemic stroke survivors: Impact of ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(3): 282–8. doi: 10.1177/1074248410368049
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
  6. Béjot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, Durier J, Marie C, Cottin Y, Moreau T, Giroud M. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology.* 2009;72(4):346–53. doi: 10.1212/01.wnl.0000341280.31919.bd.
  7. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Guideline stroke. Jakarta: PERDOSSI; 2011.
  8. Mudhaliar RM, Dungavath S, Yiragamreddy PR, Venkataramana B. Drug use evaluation and appropriateness of medication used in stroke patients. *World J Pharm Med Res.* 2016;2(5):168–74
  9. Celin AT, Seuma J, Ramesh A. Assessment of drug related problems in stroke patients admitted to a South Indian Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian J Pharm Pract.* 2012;5:28–33.
  10. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2014;16(1):14–26. doi: 10.1111/jch.12237
  11. Sumawa PMR, Wullur AC, Yamlean PVY. Evaluasi kerasionalan penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi rawat inap di RSUP Prof. DR. R.D. Kandou Manado Periode Januari–Juni 2014. *Pharmacon.* 2015;4(3);126–3.
  12. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(7):740–9. doi: 10.1038/ajh.2011.71
  13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hypertensive vascular disease. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease, 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
  14. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke.* 2009;40(4): 1082–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540781
  15. Martin J. Hypertension guidelines: Revisiting the JNC 7 recommendations. *J Lancaster General Hospital.* 2008;3(3):91–9
  16. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46(7):2032–60. doi: 10.1161/STR.000000000000069
  17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension.* 2013;31(7):1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
  18. Jeffers BW, Robbins J, Bhambri R, Wajsbrot DA. Systematic review on the efficacy of amlodipine in the treatment of patients with hypertension with concomitant diabetes mellitus and/or renal dysfunction, when compared with other classes of antihypertensive medication. *Am J Ther.* 2015;22(5):322–41. doi: 10.1097/MJT.0000000000000202.
  19. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J,

- et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc.* 2014;311(5):507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427
20. Mallat SG. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patient with diabetic and non-diabetic renal impairment. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:32. doi: 10.1186/1475-2840-11-32.
21. Faramitha A, Prihartanto B, Destiani DP. Cost minimization analysis of antihypertensive therapy with captopril-hydrochlorothiazide and amlodipine-hydrochlorothiazide in one of hospitals in Bandung. *Indones J Clin Pharm* 2017; 6(3):220–30. doi: 10.15416/ijcp.2017.6.3.220
22. Johnston A, Stafylas P, Stregiou GS. Effectiveness, safety and cost of drugs substitution in hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(3):320–34. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03681.x.
23. Bao Y, Shao H, Bishop TF, Schackman BR, Bruce ML. Inappropriate medication in a national sample of US elderly patients receiving home health care. *J Gen Intern Med.* 2012;27(3):304–10. doi: 10.1007/s11606-011-1905-4.
24. Association of Physicians of India. Indian guidelines on hypertension (I.G.H) - III. 2013. *J Assoc Physicians India.* 2013;61(2):6–36.

## Hubungan Penurunan Nilai Densitas Mineral Tulang dengan Kepatuhan Terapi Metilprednisolon Pasien Artritis Reumatoid dan Lupus Eritematosus Sistemik

Anisyah Achmad<sup>1</sup>, Bagus P. P. Suryana<sup>2</sup>, Niela R. Amalia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi Klinis, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, <sup>2</sup>Departemen Reumatologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

### Abstrak

Metilprednisolon merupakan glukokortikoid yang memiliki efek samping penurunan densitas mineral tulang (DMT). Tingkat kepatuhan berhubungan dengan terjadinya efek. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penurunan nilai DMT dengan kepatuhan terapi metilprednisolon pada pasien artritis reumatoid dan lupus eritematosus sistemik. Penelitian ini dilakukan pada 43 pasien di Poliklinik Rheumatologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Desember 2016–Januari 2017 dan termasuk penelitian deskriptif noneksperimental dengan analisis kualitatif dan kuantitatif menggunakan metode *cross-sectional*. Data diambil dari rekam medis pasien dan wawancara. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah perempuan berusia 31–50 tahun, menggunakan terapi metilprednisolon minimal selama 3 bulan serta memiliki data DMT. Kriteria eksklusi adalah *menopause*, riwayat fraktur tulang, merokok, mengonsumsi alkohol, sindrom *cushing*, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, gangguan kelenjar pituitari, dan osteoarthritis serta mengonsumsi obat bifosfonat, heparin, anti-konvulsan, dan thiazid. Analisis data menggunakan uji korelasi *Pearson* dan regresi linier. Terdapat hubungan antara kepatuhan dengan area DMT *Spine-L1* ( $r = -0,313$ ;  $p = 0,041$ ), *Spine-L2* ( $r = -0,349$ ;  $p = 0,022$ ), *Spine-L3* ( $r = -0,375$ ;  $p = 0,013$ ), dan total *spine* ( $r = -0,380$ ;  $p = 0,012$ ). Metilprednisolon sensitif pada jaringan tulang trabekular yang menyusun area *lumbar spine* dibandingkan tulang kortikal. Hubungan rendah ( $r$ ) antara tingkat kepatuhan dan DMT disebabkan sosial ekonomi, perawatan kesehatan, karakteristik penyakit, dan genetik. Kepatuhan terapi metilprednisolon menurunkan nilai DMT (*lumbar spine*) yang berakibat meningkatkan osteoporosis.

**Kata kunci:** Artritis reumatoid, densitas mineral tulang, eritematosus sistemik, kepatuhan, lupus metilprednisolon

## The Relationship of Lowering the Values of Bone Mineral Density in Methylprednisolone Medication Adherence on Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus Patients

### Abstract

Methylprednisolone is a glucocorticoid which has a side effect of decreasing bone mineral density (DMT). The degree of compliance relates to the occurrence of effects. The objective of this study was to investigate the association of DMT impairment with adherence to methylprednisolone therapy in patients with rheumatoid arthritis (AR) and systemic lupus erythematosus (LES). The research was conducted to 43 patients in Rheumatology Polyclinic of dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. The study was conducted in December 2016–January 2017 and included nonexperimental description with qualitative and quantitative analysis using cross sectional method. The data were taken from the patient's medical record and interview. The inclusion criteria in this research were women, aged 31–50 years, using methylprednisolon therapy for at least three months and have mineral bone density data. Exclusion criteria were menopause, history of bone fracture, smoking, alcohol consumption, cushing syndrome, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, pituitary gland disorders, and osteoarthritis and taking drugs bisphosphonates, heparin, anti-convulsants, and thiazid. Data analysis used person correlation and linear regression. There was a significant correlation between adherence to the *Spine-L1* DMT area ( $r = -0.313$ ;  $p = 0.041$ ), *Spine-L2* ( $r = -0.349$ ;  $p = 0.022$ ), *Spine-L3* ( $r = -0.375$ ;  $p = 0.013$ ), and total *spine* ( $r = -0.380$ ;  $p = 0.012$ ). Methylprednisolone is sensitive to trabecular bone tissue that makes up the lumbar spine area compared to cortical bone. The low association ( $r$ ) between adherence and DMT is due to socioeconomic, health care, disease characteristics, and genetics. Compliance of methylprednisolone therapy decreases the value of DMT (*lumbar spine*) which increased in osteoporosis.

**Keywords:** Bone mineral density, medication adherence, methylprednisolone, reumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus

**Korespondensi:** Anisyah Achmad, S.Si., Apt., Sp.FRS, Departemen Farmasi Klinis, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Tengah 65145, Indonesia, *email:* anisyah.achmadmasduki@gmail.com

Naskah diterima: 24 Oktober 2017, Diterima untuk diterbitkan: 4 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018



## Pendahuluan

Arthritis reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun yang ditandai peradangan kronis pada sendi simetris.<sup>1</sup> Prevalensi terjadinya AR di Indonesia khususnya daerah Malang yaitu sekitar 0,5% di daerah kotamadya dan 0,6% di daerah kabupaten.<sup>2</sup>

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit rematik autoimun kronis yang ditandai dengan adanya inflamasi yang tersebar luas dan dapat memengaruhi setiap organ atau sistem di dalam tubuh.<sup>3</sup> Prevalensi terjadinya LES di RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta yaitu sekitar 1,4%, sedangkan di RS Hasan Sadikin Bandung yaitu sekitar 10,5%. Hingga saat ini belum ada data epidemiologi LES di daerah Malang.<sup>4</sup>

Metilprednisolon (MP) adalah salah satu terapi immunosupresan yang dapat digunakan untuk terapi AR dan LES.<sup>1</sup> Salah satu efek samping dari terapi ini adalah penurunan nilai densitas mineral tulang (DMT) yang dapat diketahui melalui pengecekan *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA).<sup>5,6</sup>

DMT merupakan cara pengukuran kalsium (mineral tulang) di dalam jaringan biologis dengan satuan g/cm<sup>2</sup>, dan berhubungan dengan kekuatan tulang, kapasitas beban tulang, serta risiko patah tulang. Penilaian DMT dapat dinyatakan dengan T-skor, dengan nilai T-skor -1 sampai dengan -2,5 tergolong ke dalam osteopenia, sedangkan nilai lebih dari -2,5 tergolong osteoporosis. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan terapi glukokortikoid jenis prednisolon dengan nilai DMT. Penelitian yang dilakukan oleh Alele *et al.* (2010) menunjukkan adanya hubungan lemah hingga sedang antara dosis total dengan penurunan nilai DMT dan terdapat hubungan yang lemah antara durasi penggunaan steroid dengan penurunan nilai DMT. Penurunan DMT akibat dari penggunaan glukokortikoid sebagai menjadi faktor risiko osteoporosis.<sup>7</sup> Gregorio *et al.* (2006) menyebutkan bahwa

terdapat hubungan yang sangat kuat antara dosis kumulatif terapi prednisolon dengan penurunan nilai DMT.<sup>8</sup>

Tingkat kepatuhan pasien dalam terapi dapat memengaruhi jumlah total dosis yang dikonsumsi. Hal ini dapat berpengaruh pula terhadap efek samping yang dapat ditimbulkan. Kepatuhan adalah ukuran sejauh mana pasien mengikuti intruksi medis, dan hal ini berkaitan dengan faktor psikologi pasien, terapi, sistem kesehatan, pendidikan, lingkungan dan sosial ekonomi.<sup>9</sup> Berdasarkan paparan di atas, maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan penurunan nilai DMT dengan kepatuhan terapi metilprednisolon pada pasien AR dan LES.

## Metode

Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA) Kota Malang dengan nomor laik etik 400/152/K.3/302/2016. Rancangan penelitian yang digunakan adalah noneksperimental deskriptif dengan analisis data kualitatif dan kuantitatif menggunakan metode *cross-sectional*. Peneliti melakukan wawancara untuk mengetahui kepatuhan terapi metilprednisolon pada pasien pada periode Desember 2016 sampai dengan Januari 2017 di Poliklinik Reumatologi RSSA. Instrumen yang digunakan untuk mengukur kepatuhan yaitu kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Kuesioner diuji dengan validitas korelasi *product moment Pearson*.

Sampel diambil dengan metode *purposive sampling* melalui pengambilan data rekam medik dan wawancara langsung. Pemberian metilprednisolon dilakukan oleh klinisi secara rutin setiap satu bulan dan masuk ke dalam Formularium Nasional 2017. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berjenis kelamin perempuan yang bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*), berusia 31–50 tahun, dan memiliki data DMT setelah

**Tabel 1 Karakteristik Sampel**

Karakteristik sampel	Jumlah pasien (n)		Persentase (%)	
	AR	LES	AR	LES
<b>Jenis penyakit</b>	13	30	30%	70%
<b>Persebaran Usia (tahun)</b>				
31–35	2	16	15%	53%
36–40	1	5	8%	17%
41–45	6	6	46%	20%
46–50	4	3	31%	10%
<b>Densitas Mineral Tulang</b>				
Normal	1	0	8%	0%
Osteopenia	7	23	54%	77%
Osteoporosis	5	7	38%	23%

Keterangan: AR=Artritis reumatoid, LES=Lupus eritematosus sistemik

penggunaan metilprednisolon minimal tiga bulan. Kriteria eksklusinya antara lain pasien *menopause*, memiliki riwayat fraktur (patah tulang), merokok dan/atau mengonsumsi alkohol, memiliki penyakit lain seperti sindrom *cushing*, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, gangguan kelenjar pituitari, dan osteoarthritis yang dapat mengganggu nilai DMT, serta mengonsumsi obat-obatan lainnya (bifosfonat, heparin, anti-konvulsan dan obat thiazid). Data demografi pasien yang diambil dalam penelitian ini yaitu usia. Pada penelitian ini juga dihitung persentase kejadian osteopenia dan osteoporosis melalui sebaran dosis total, durasi dan kepatuhan terapi metilprednisolon.

Data dianalisis dengan korelasi *Pearson* ( $p < 0,05$  dengan koefisien korelasi  $r > 0,6$ ) dan dilanjutkan dengan regresi linier. Variabel terikat yaitu area pengecekan DMT (*Spine-L1, Spine-L2, Spine-L3, Spine-L4, total spine, femoral neck, wards triangle, trochanter*), dan variabel bebas yaitu tingkat kepatuhan. Nilai DMT berupa data numerik dengan skala interval-rasio sedangkan nilai kepatuhan merupakan

data numerik dengan skala ordinal.

## Hasil

Pada penelitian ini didapatkan 43 pasien AR dan LES yang sesuai dengan kriteria inklusi. Hasil penelitian seperti tercantum pada Tabel 1 menunjukkan jumlah pasien pada kelompok LES lebih banyak dibandingkan AR dengan rata-rata usia 36 tahun (LES) dan 42 tahun (AR). Pada kelompok LES dan AR, kejadian osteopenia menempati jumlah persentase tertinggi, yaitu 77% (LES) dan 54% (AR).

Berdasarkan Tabel 2, pasien dengan DMT osteoporosis memiliki durasi dan dosis total penggunaan metilprednisolon paling tinggi dibandingkan kelompok DMT osteopenia dan normal. Persentase tingkat kepatuhan tertinggi pada kelompok osteopenia adalah kategori sedang, begitu juga pada kelompok osteoporosis dan normal.

Berdasarkan Tabel 3, terdapat hubungan signifikan antara dosis total dengan *Spine-L2* dan *Spine-L3*, yaitu semakin tinggi dosis total

**Tabel 2 Data Persebaran Dosis Total, Durasi Penggunaan Metilprednisolon, dan Tingkat Kepatuhan**

Kategori DMT	Jumlah Pasien (n = 43)	Dosis Total (mg)	Durasi (hari)	Tingkat Kepatuhan		
				Rendah	Sedang	Tinggi
Osteopenia	30	7167	1033	27%	50%	23%
Osteoporosis	12	11464	1729	0%	50%	50%
Normal	1	1092	205	0%	100%	0%

**Tabel 3 Hubungan Dosis Total dan Durasi dengan DMT**

Lokasi Pemberiksaan DMT	Dosis Total		Durasi	
	r	p	r	p
<i>Spine-L1</i>	-0,268	0,083	-0,309	0,043
<i>Spine-L2</i>	-0,315	0,040	-0,372	0,014
<i>Spine-L3</i>	-0,310	0,043	-0,339	0,026
<i>Spine-L4</i>	-0,159	0,307	-0,174	0,264
Total <i>Spine</i>	-0,284	0,065	-0,325	0,034
<i>Femoral Neck</i>	-0,081	0,604	-0,168	0,281
<i>Ward's Triangle</i>	0,097	0,536	0,002	0,991
<i>Trochanter</i>	-0,043	0,782	-0,123	0,433

dapat menurunkan nilai DMT, sedangkan hubungan signifikan antara durasi dengan nilai DMT ditunjukkan pada *Spine-L1*, *Spine-L2*, *Spine-L3* dan total *spine*. Semakin lama durasi penggunaan terapi metilprednisolon dapat menurunkan nilai DMT. Hasil tingkat kepatuhan berdasarkan pada Tabel 4 diperoleh hasil kepatuhan tertinggi pada kelompok AR (46%) dan LES (53%) yaitu sedang.

Berdasarkan analisis statistik menggunakan uji korelasi *Pearson* (Tabel 5), terdapat aktivitas penurunan nilai DMT pada area *lumbar spine* (L1–L2, L3 dan total *spine*). Penurunan nilai ini menunjukkan peningkatan pada kepatuhan penggunaan terapi metilprednisolon, sehingga semakin tinggi tingkat kepatuhan maka akan semakin rendah nilai DMT. Hubungan antara penurunan DMT dengan kepatuhan terjadi dalam kategori rendah yang dapat dilihat dari nilai koefisien korelasi ( $r$ ).

### Pembahasan

Kepatuhan terapi metilprednisolon dapat dilihat berdasarkan hasil kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Selain itu,

kepatuhan juga dihitung dari jumlah dosis total dan durasi penggunaan obat. Pada penelitian ini, terapi metilprednisolon diberikan dengan dosis yang berbeda pada pasien AR dan LES (4 mg, 8 mg, 16 mg) dengan durasi pemberian satu, dua atau pun tiga kali sehari, namun peneliti tidak menggolongkan tiap dosis atau durasi karena semuanya dihitung secara total (penggunaan metilprednisolon dalam waktu 4 bulan).

Hasil penelitian ini menyatakan bahwa terdapat hubungan antara dosis total dengan *Spine-L2* dan *Spine-L3*, sedangkan durasi dengan nilai DMT ditunjukkan pada *Spine-L1*, *Spine-L2*, *Spine-L3* dan total *spine*. Penelitian yang dilakukan oleh Gilboe *et al.* (2000) pada 75 pasien AR dan 75 pasien LES dengan usia  $\leq 70$  tahun menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan lemah hingga sedang antara dosis total glukokortikoid dengan DMT *lumbar spine* dan tidak berhubungan secara signifikan pada *femoral neck*, serta terdapat hubungan yang lemah antara durasi dengan DMT.<sup>7</sup> Begitu juga dengan penelitian meta-analisis Gregorio *et al.* (2006) menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang sangat kuat

**Tabel 4 Persebaran Tingkat Kepatuhan Pasien**

Tingkat Kepatuhan	Jumlah Pasien		Persentase	
	AR (n=13)	LES (n=30)	AR	LES
Rendah	3	4	23%	13%
Sedang	6	16	46%	53%
Tinggi	4	10	31%	33%

Keterangan: AR=Artritis reumatoid, LES=Lupus eritematosus sistemik

**Tabel 5 Aktivitas Penurunan Nilai DMT dengan Tingkat Kepatuhan Terapi Metilprednisolon**

Lokasi Pemeriksaan DMT	Tingkat Kepatuhan	
	r	p
Spine-L1	-0,313	0,041
Spine-L2	-0,349	0,022
Spine-L3	-0,375	0,013
Spine-L4	-0,282	0,067
Total Spine	-0,380	0,012
Femoral Neck	-0,103	0,510
Ward's Triangle	-0,045	0,775
Trochanter	-0,043	0,782

antara dosis kumulatif dengan penurunan nilai DMT *lumbar spine*.<sup>8</sup> Pada penelitian ini juga disebutkan bahwa risiko patah tulang akan meningkat pada penggunaan glukokortikoid 3–6 bulan.

Metilprednisolon (MP) adalah salah satu obat golongan glukokortikoid yang memiliki mekanisme antara lain untuk menghambat penyerapan kalsium dalam sistem pencernaan, menekan respon *calcitonin*, meningkatkan reabsorpsi tulang, merangsang *osteoclasts*, serta menurunkan laju pembentukan tulang. Penggunaan MP tidak hanya menyebabkan banyak kehilangan tulang, akan tetapi juga mengumpulkan lemak di dalam sumsum tulang dalam jumlah yang besar, sehingga dapat menurunkan pembentukan osteoblas dari *mesenchymal stem cell* (MSC) melalui penurunan osteoprogenitor. Pemberian MP dalam dosis yang tinggi akan menginduksi kematian sel-sel osteoblas dan osteosit sehingga dapat meningkatkan kejadian patah tulang akibat banyaknya proses pemecahan sel tulang yang tidak diimbangi dengan pembentukan sel tulang yang baru.<sup>9-10</sup> Hal ini menyebabkan DMT akan menurun dan meningkatkan kejadian osteoporosis.

Dari hasil analisis statistik antara tingkat kepatuhan penggunaan MP dengan nilai DMT didapatkan hubungan signifikan pada area *lumbar spine* (L1, L2, L3 dan total *spine*),<sup>5</sup> walaupun hubungan tersebut dalam kategori rendah yang ditunjukkan dengan nilai r (r 0,20–0,399 = rendah). L4 memberikan hasil

yaitu tidak ada hubungan yang signifikan walaupun susunan jaringan tulang L1, L2, L3 dan L4 serupa. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor individu seperti umur, efek samping penyakit, genetik, tingkat ekonomi, tingkat pengetahuan, sosial dan budaya.

Adanya hubungan yang signifikan antara kepatuhan penggunaan MP dengan DMT *lumbar spine* disebabkan glukokortikoid lebih sensitif pada jaringan tulang trabekular yang banyak menyusun area *lumbar spine* dibandingkan jaringan tulang kortikal yang banyak tersusun pada area tulang *hip*.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan jaringan tulang trabekular secara makroskopis terlihat berlubang-lubang (*spons*), namun terlihat lebih besar dan mengandung lebih sedikit lamel apabila dilihat secara mikroskopis.<sup>11</sup> Jaringan tulang kortikal terlihat padat secara makroskopis, namun jika dilihat dengan mikroskop terdiri dari sistem *Havers*. Sistem *Havers* terdiri dari kanal *Havers*. Sebuah kanal *Havers* mengandung pembuluh darah, saraf, dan pembuluh limfe, lamela (lempengan tulang yang mengelilingi kanal sentral), kanula (ruang di antara lamela yang mengandung sel-sel tulang atau osteosit dan saluran limfe), dan kanakuli (saluran kecil yang menghubungkan kanula dan kanal sentral, saluran ini mengandung pembuluh limfe yang membawa nutrisi dan oksigen ke osteosit).<sup>12</sup> Semua hal di atas menyebabkan penurunan nilai DMT pada bagian-bagian tersebut.

Penggunaan obat secara tidak rutin dapat

meningkatkan progresivitas penyakit AR dan LES dengan gejala-gejala klinik yang beragam seperti nyeri pada tulang, nyeri pada kepala, mual, muntah bahkan pasien menjadi lemah sehingga dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, walaupun kepatuhan meminum obat juga akan menimbulkan efek osteopenia sebanyak 54% dan osteoporosis 38% pada pasien AR, serta osteopenia 77% dan osteoporosis 23% pada pasien LES. Keterbatasan dari penelitian ini adalah desain penelitian *cross-sectional* yang digunakan sehingga peneliti tidak dapat menjelaskan dinamika variabel bebas dan terikat dalam waktu yang berbeda.

### Simpulan

Terdapat penurunan nilai DMT *lumbar spine* (L1–L3 dan total *spine*) pada peningkatan kepatuhan terapi metilprednisolon. Tingkat kepatuhan terapi metilprednisolon dapat meningkatkan risiko osteoporosis.

### 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. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(6):797–808. doi: 10.1002/acr.21664
2. Indonesian Rheumatology Association. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis (RA). Jakarta: Indonesian Rheumatology Association; 2014
3. Davey P. At a glance medicine. Jakarta: Erlangga Publisher; 2006.
4. Indonesian Rheumatology Association. Diagnosis and management of lupus erythematosus. Jakarta: Indonesian Rheumatology Association; 2011.
5. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265–73. doi: 10.1210/jc.2009-2057
6. Boot AM, de Ridder MA, van der Sluis IM, van Slobbe I, Krenning EP, Keizer-Schrama SM. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. *Bone J.* 2010;46(2):336–41. doi: 10.1016/j.bone.2009.10.003.
7. Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(3):137–9. doi: 10.1016/j.autrev.2009.05.001.
8. de Gregório LH. Lacativa PGS, Melazzi ACC, Russo LAT. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):793–801. doi: 10.1590/S0004-27302006000400024
9. Shi XM, Chutkan N, Hamrick MW, Isaacs CM. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. In *Tech Open.* 2012;3:41–60 doi: 10.5772/53978
10. Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen C. Osteoporosis, 3<sup>rd</sup> Edition. London: Elsevier Academic Press; 2007.
11. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimate from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1316–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204627.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation

and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus

erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473.

## Imunoekspresi *Poly (ADP-Ribose) Polymerase* sebagai Petanda Kemoresisten pada Karsinoma Ovarium

Retno Westiningrum, Hermin A. Usman, Herry Yulianti, Bethy S. Hernowo

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia/RSUP Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

### Abstrak

Karsinoma ovarium merupakan keganasan kelima terbanyak dan penyebab kematian ginekologi pertama di dunia. Kemoterapi merupakan modalitas terapi utama karsinoma ovarium dengan stadium lanjut setelah dilakukan pembedahan. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase* (PARP) dan *B cell Lymphoma-2* (Bcl-2) merupakan petanda imunohistokimia yang berfungsi dalam proses DNA *repair* dan anti-apoptosis yang merupakan bagian dari lingkaran mekanisme kerja regimen kemoterapi pada sel tumor. Oleh karena itu dua mekanisme tersebut dianggap memegang peranan penting terhadap terjadinya resisten kemoterapi bahkan rekurensi. Tujuan penelitian ini adalah melihat hubungan imunoekspresi PARP dan Bcl-2 dengan respons kemoterapi pada karsinoma ovarium. Penelitian ini menggunakan desain analisis observasi secara potong lintang dengan menggunakan blok parafin pasien yang didiagnosis sebagai karsinoma ovarium selama periode tahun 2012–2015 di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung. Jumlah sampel sebanyak 58 kasus yang terdiri atas 30 kasus kemoterapi sensitif dan 28 kasus kemoterapi resisten, keseluruhan sampel dilakukan pulasan imunohistokimia PARP dan Bcl-2. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dengan taraf signifikansi 5%. Hasil dari penelitian ini adalah 60% sampel tereksresi PARP kuat dengan proporsi terbesar pada kelompok resisten ( $p=0,001$ ) dan 74% sampel tereksresi Bcl-2 lemah dengan proporsi sama pada tiap kelompok respon kemoterapi ( $p=0,45$ ). Respons kemoterapi sangat dipengaruhi oleh proses DNA *repair* yang dapat dinilai dengan pemeriksaan imunoekspresi PARP. Semakin tinggi imunoekspresi PARP maka semakin tinggi kemampuan DNA *repair* sehingga semakin tinggi kemungkinan kemoterapi resisten.

**Kata kunci:** Bcl-2, karsinoma ovarium, kemoterapi, PARP

## Poly (ADP-Ribose) Polymerase Immunoexpression as Chemoresistance Marker in Ovarian Carcinoma

### Abstract

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the fifth most common cancer and the main cause of gynecological cancer death worldwide. Chemotherapy is the main therapy in advanced stage of EOC. Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) dan B cell Lymphoma-2 (Bcl-2) are immunohistochemistry markers that represent influential factors in chemotherapy response which have roles in DNA repair and anti-apoptosis. The aim of this study was to review the correlation between PARP and Bcl-2 expression with chemotherapy response in EOC. This research was performed as analytic-observational with cross-sectional design using paraffin block of patients diagnosed as EOC in 2012–2015 at Anatomical Pathology Department, Hasan Sadikin Hospital Bandung. Total sample was 58 cases which were divided into chemotherapy sensitive and resistant. All samples were stained by immunohistochemistry PARP and Bcl-2 and analysed using Chi-Square test with significant level of 5%. The results of this study showed that 60% of all samples have strong PARP expression whereas the largest proportion is in chemotherapy resistant group ( $p=0.001$ ) and 74% of all samples have weak Bcl-2 expression in each group ( $p=0.45$ ). The conclusion of this study in chemotherapy response was influenced by PARP. Higher PARP immunoexpression showed higher tumour cell ability to repair DNA and higher chemotherapy resistance.

**Keywords:** Bcl-2, chemotherapy, EOC, PARP

**Korespondensi:** Retno Westiningrum, dr., Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat 40161, Indonesia, *email:* [retno.westingrum@gmail.com](mailto:retno.westingrum@gmail.com)

Naskah diterima: 30 November 2017, Diterima untuk diterbitkan: 12 April 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan keganasan tertinggi peringkat lima di dunia, keganasan ginekologi kedua terbanyak, namun menjadi penyebab kematian utama pada keganasan ginekologi.<sup>1-3</sup> Insidensi di Amerika Serikat pada tahun 2016 diperkirakan mencapai 22.280 kasus dan kematian mencapai 14.240 kasus.<sup>1</sup> Secara umum, di Indonesia kanker ovarium menempati urutan ketiga penyebab kematian akibat kanker pada wanita setelah kanker payudara dan serviks.<sup>4</sup> Karsinoma ovarium memiliki kemampuan bermetastasis dengan tingkat rekurensi tinggi dan resisten terhadap kemoterapi, dan hal tersebut menyebabkan tingkat mortalitas tinggi.<sup>5</sup> Angka kesintasan hidup lima tahun pasien karsinoma ovarium stadium lanjut hanya mencapai 20–30% walaupun telah mendapatkan pembedahan sitoreduksi dan kemoterapi yang lengkap.<sup>6</sup> Kemoterapi dengan regimen dasar platinum/karboplatin dikombinasi dengan paclitaxel masih menjadi standar kemoterapi pada karsinoma ovarium, akan tetapi resisten terhadap platinum masih menjadi salah satu faktor utama yang memengaruhi prognosis pasien.<sup>7</sup> Respons pasien yang dapat diprediksi terhadap platinum akan membantu pasien mendapatkan terapi individu yang selektif.

*Based excision repair* (BER) merupakan salah satu mekanisme DNA *repair* yang memiliki peran untuk memperbaiki kerusakan pada satu basa di untai tunggal DNA (*single strand* DNA (ssDNA)), termasuk pada DNA yang rusak akibat kemoterapi platinum.<sup>8,9</sup> *Poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP) merupakan enzim yang berperan dalam BER dan bertanggung jawab dalam memulai mekanisme BER pada DNA *repair*.<sup>9,10</sup> PARP memiliki kemampuan untuk mengenali lokasi kerusakan DNA akibat kemoterapi sehingga mengakibatkan ADP-ribose teraktivasi untuk memulai proses DNA *repair*.<sup>9,10</sup> Peningkatan imunoekspresi PARP telah ditemukan pada

beberapa jenis tumor, yaitu karsinoma payudara, karsinoma lambung, dan karsinoma *colorectal* yang memiliki kecenderungan resisten terhadap kemoterapi platinum.<sup>11-13</sup> Hal tersebut disebabkan sel tumor memiliki kemampuan untuk mengendalikan regulasi perbaikan DNA. Bila kondisi enzim PARP tersebut dikendalikan oleh sel tumor, maka kematian sel tumor akibat kemoterapi tidak terjadi dan sebaliknya yang terjadi adalah sel tumor bertahan dan dapat memperbaiki DNA yang rusak akibat kemoterapi.<sup>12</sup> Faktor utama lain yang memengaruhi resisten terhadap kemoterapi platinum yaitu mekanisme apoptosis, terutama faktor yang menghambat terjadinya apoptosis akibat pemberian kemoterapi.<sup>14</sup> *B cell lymphoma-2* (Bcl-2) merupakan protein membran intraseluler yang mengkode 26 kD dan memiliki peran menghambat apoptosis. Protein ini terletak pada membran luar mitokondria sehingga memengaruhi mekanisme apoptosis melalui jalur intrinsik (*mitochondrial pathway*).<sup>15</sup> Peningkatan ekspresi Bcl-2 pada beberapa jenis tumor, termasuk karsinoma payudara, karsinoma paru, dan karsinoma *urothelial* memiliki respons yang buruk dan resisten terhadap pemberian kemoterapi platinum.<sup>16-18</sup>

Perkembangan berbagai penelitian dengan menggunakan petanda biomolekular dalam memprediksi respons kemoterapi pada seluruh jenis kanker terus meningkat, termasuk dengan menggunakan biomolekular PARP dan Bcl-2. Penemuan akan terapi target baru sebagaiantisipasi terjadinya resistensi terhadap kemoterapi, yaitu anti-PARP dan anti-Bcl-2 beserta penggunaannya, telah berkembang pada berbagai tipe kanker terutama pada karsinoma payudara. Akan tetapi, mekanisme dan hubungan antara kedua petanda tumor tersebut dengan respons kemoterapi pada karsinoma ovarium masih menjadi kontroversi, dan hingga saat ini penggunaan terapi target baru tersebut pada karsinoma ovarium masih dalam proses pengembangan.



Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan mengetahui imunoekspresi PARP dan Bcl-2 sebagai petanda tumor dalam memprediksi respons kemoterapi sehingga diharapkan akan membantu pasien karsinoma ovarium agar mendapatkan terapi yang tepat dan selektif.

## Metode

Persetujuan etik penelitian ini diperoleh dari komite etik penelitian kesehatan Universitas Padjadjaran dengan nomor 420/UN6.C.10/PN/2017.

### Pasien

Pasien dengan karsinoma ovarium diperoleh dari data RSUP Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia selama periode tahun 2012–2015. Selama periode tersebut diperoleh 254 kasus, namun hanya 58 kasus yang memenuhi syarat kriteria inklusi berdasarkan ketersediaan blok paraffin untuk pewarnaan imunohistokimia, mendapatkan kemoterapi platinum lengkap, dan memiliki data respons kemoterapi berupa nilai CA-125 dan pemeriksaan ultrasonografi. Data karakteristik klinikopatologi berupa usia, jenis histopatologi, dan respons kemoterapi diperoleh dari data rekam medis. Berdasarkan kesepakatan dari *Gynaecologic Cancer InterGroup* (GCIG), respons kemoterapi ditentukan dengan perubahan nilai CA-125 dalam darah dan keberadaan massa baru berdasar atas pemeriksaan ultrasonografi.<sup>19</sup>

### Imunohistokimia (IHC)

Prosedur standar pewarnaan IHC menggunakan antibodi PARP (GT6212, *Genetex*, USA) dan antibodi Bcl-2 (Clone124, *Cell Marque*, USA). Intensitas imunoekspresi PARP dan Bcl-2 dinilai dengan skala 0–3 (0, tidak terwarna; 1+, terwarna lemah; 2+, terwarna sedang; 3+, terwarna kuat) dan distribusi dinilai dengan skala 0–4 (0, negatif; 1+, <20%; 2+, 20–50%; 3+, 50–80%; 4+, >80%).<sup>12</sup>

Penilaian imunoekspresi PARP dan Bcl-2 ditentukan berdasar atas pengalihan intensitas dan distribusi dengan total histoskor lemah 0–4 dan kuat dengan histoskor 6–12.

### Analisis statistik

Data penelitian dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* SPSS 21.0 untuk *Windows*. Hasil signifikan berdasar atas perhitungan statistik bila didapatkan nilai  $p < 0,05$ .

## Hasil

Hasil data pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan usia, jenis histopatologi dan respons kemoterapi. Rentang usia pasien pada penelitian ini yaitu 16–67 tahun dan memiliki pola distribusi normal ( $mean = 46,95$  dan  $median = 47,50$ ). Sebagian besar pasien (25 kasus) berada dalam kelompok dengan rentang usia 41–50 tahun. Berdasarkan jenis histopatologi, pada penelitian ini diperoleh data jenis histopatologi *serous carcinoma* merupakan jenis terbanyak yang ditemukan yaitu sebanyak 24 kasus (Tabel 1).

Hasil analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan hubungan signifikan antara imunoekspresi PARP dan respons kemoterapi dengan nilai  $p = 0,001$ . Berbeda halnya dengan imunoekspresi Bcl-2, berdasarkan perhitungan statistik diperoleh nilai  $p = 0,45$  sehingga tidak diperoleh hubungan yang signifikan antara ekspresi Bcl-2 dan respons kemoterapi (Tabel 2).

Hasil histopatologi karsinoma ovarium menggunakan antibodi PARP dan Bcl-2 menunjukkan adanya variasi ekspresi dan distribusi protein tersebut (Gambar 1). Inti sel tumor pada seluruh tipe histopatologi karsinoma ovarium akan berwarna coklat setelah diinkubasi menggunakan antibodi PARP dan menunjukkan intensitas serta distribusi yang bervariasi: ekspresi lemah (A), ekspresi sedang (B), ekspresi kuat (C). Sitoplasma dan membran sel tumor pada karsinoma ovarium

**Tabel 1 Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium**

Variabel	n	%
<b>Usia</b>		
≤40 tahun	12	21
41–50 tahun	25	43
>50 tahun	21	36
<b>Jenis histopatologi</b>		
Serous carcinoma	24	41
Mucinous carcinoma	11	19
Endometrioid carcinoma	16	28
Clear cell carcinoma	7	12
<b>Respons kemoterapi</b>		
Sensitif	30	52
Resisten	28	48
<b>Total (Σ)</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

akan berwarna coklat setelah diinkubasi menggunakan antibodi Bcl-2 dengan berbagai intensitas dan distribusi: ekspresi lemah (D), ekspresi sedang (E), dan ekspresi kuat (F).

**Pembahasan**

Penelitian ini dilakukan pada 58 kasus yang telah mendapatkan kemoterapi platinum lengkap dan memiliki keterangan nilai CA-125 dan melakukan pemeriksaan ultrasonografi setelah 6 bulan terapi di RSUP Hasan Sadikin Bandung selama periode tahun 2012–2015. Selama periode tersebut, diperoleh sebanyak 254 pasien yang didiagnosis karsinoma ovarium. Tingginya insidensi kasus karsinoma ovarium dengan pertumbuhan yang agresif, terdiagnosis pada saat stadium lanjut, dan munculnya resistensi terhadap kemoterapi menjadi dasar dalam sejumlah penelitian.

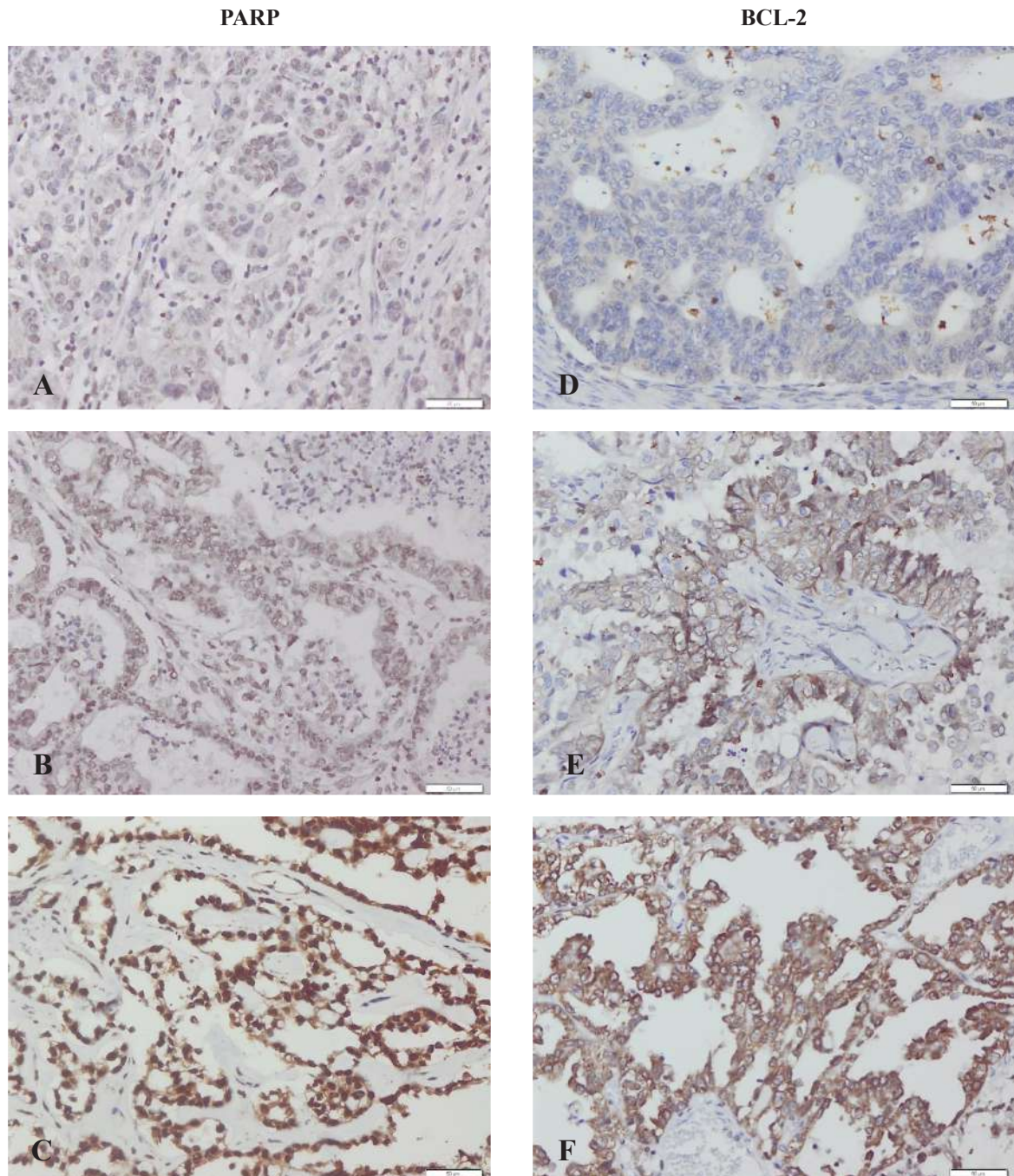
Salah satu hal yang menjadi permasalahan pada karsinoma ovarium yaitu resistensi terhadap kemoterapi. Kemoterapi lini pertama pada karsinoma ovarium adalah platinum. Namun, terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi respons terhadap kemoterapi platinum, di antaranya yaitu akumulasi agen kemoterapi intraseluler yang dipengaruhi oleh reseptor pada membran sel, proses DNA repair dan apoptosis.<sup>14</sup>

PARP dan Bcl-2 berperan dalam mekanisme DNA repair dan proses apoptosis. Enzim PARP yang berperan dalam mekanisme DNA repair pada beberapa tipe sel tumor dapat dikendalikan peranannya, sehingga pada beberapa tipe sel tumor tersebut, termasuk di antaranya karsinoma ovarium, enzim PARP diubah regulasinya sebagai salah satu jalan bagi sel tumor untuk bertahan dari kematian sel yang diakibatkan oleh agen kemoterapi.<sup>14</sup>

**Tabel 2 Analisis Statistik Imunoekspresi PARP dan Bcl-2 dengan Respons Kemoterapi**

	Respons Kemoterapi		Total (n=58)	p-value
	Sensitif (n=30)	Resisten (n=28)		
<b>PARP</b>				0.001*
Kuat	12	23	35	
Lemah	18	5	23	
<b>Bcl-2</b>				0.45
Kuat	9	6	15	
Lemah	21	22	43	

Keterangan: \*=signifikan



**Gambar 1** Imunoekspresi PARP dan Bcl-2 pada Karsinoma Ovarium. (A) PARP ekspresi lemah, (B) PARP ekspresi sedang, (C) PARP ekspresi kuat, (D) Bcl-2 ekspresi lemah, (E) Bcl-2 ekspresi sedang, (F) Bcl-2 ekspresi kuat. Ukuran skala 50µm.

Sama halnya dengan Bcl-2 yang berperan dalam proses apoptosis, diaktivasinya Bcl-2 pada sel tumor akan mengakibatkan terhambatnya kematian sel yang diharapkan setelah pemberian kemoterapi yang kemudian

menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang berlebihan dan menjadikan resisten terhadap kemoterapi.<sup>14</sup> PARP dan Bcl-2 juga memiliki peranan lain terutama dalam perkembangan tumor, progresivitas, dan terapi. Akan

tetapi, mekanisme kerja protein tersebut secara sinergis dalam memengaruhi respons kemoterapi pada karsinoma ovarium belum diketahui secara pasti.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa PARP terekspresi pada sebagian besar sampel penelitian yaitu sebanyak 60%. PARP terekspresi pada seluruh jenis histopatologi pada sampel penelitian dan berdasarkan penilaian statistik, jenis histopatologi tidak memengaruhi ekspresi PARP ( $p=0,29$ ). Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian Godoy dkk.<sup>20</sup> yang menunjukkan bahwa ekspresi PARP ditemukan pada sebanyak 61% kasus dengan berbagai jenis histopatologi karsinoma ovarium. Hasil penelitian ini terbukti signifikan secara statistik ( $p=0,001$ ) bahwa semakin tinggi ekspresi PARP maka semakin tinggi kemungkinan kemampuan sel tumor pada karsinoma ovarium untuk resisten terhadap kemoterapi platinum. Berdasarkan hal tersebut, PARP dapat menjadi salah satu petanda biomolekular untuk memprediksi respons kemoterapi platinum.

DNA *repair* memiliki peran yang sangat penting. Kegagalan pada mekanisme tersebut akan dapat menyebabkan terjadinya resisten terhadap kemoterapi. Kini, pada mekanisme DNA *repair* ditemukan satu konsep baru yang disebut “*synthetic lethality*”, yaitu apabila ditemukan satu mekanisme DNA *repair* hilang atau terganggu, maka sel tumor akan menggunakan mekanisme perbaikan yang lain, sehingga mekanisme alternatif tersebut menjadi pilihan penentu untuk dihambat atau dihilangkan sehingga dapat memastikan terjadinya kematian sel. Konsep baru tersebut mulai berkembang terutama pada karsinoma ovarium dengan mutasi BRCA 1/2.<sup>21</sup>

Berdasar atas konsep tersebut, standar terapi karsinoma ovarium mendapat tambahan alternatif pilihan dalam penatalaksanaannya. Saat ini, standar terapi pada karsinoma ovarium dengan stadium lanjut adalah operasi pengangkatan massa secara optimal (*optimal*

*surgical debulking*) dan diberikan kemoterapi dengan regimen platinum dan taxane. Semakin tingginya kasus karsinoma ovarium yang mengalami rekurensi menyebabkan regimen kemoterapi berubah.<sup>21,22</sup> Adanya konsep *synthetic lethality* pada proses DNA *repair* menjadi salah satu pilihan terapi yang menjanjikan yaitu dengan memberikan terapi target baru yang akan dapat merusak kemampuan sel tumor untuk bertahan dari efek kemoterapi awal. Terutama pada PARP, saat ini telah mulai dikembangkan terapi target baru yang berperan sebagai anti-PARP baik digunakan sebagai terapi tunggal (*olaparib*) maupun dikombinasi dengan kemoterapi lain seperti *veliparib* dan *niraparib* yang dapat dikombinasi dengan *cisplatin*, *carboplatin* dan *bevacizumab*. Regimen terapi tersebut telah disetujui oleh *The Food and Drug Administration* (FDA) sejak tahun 2014 dan terus dikembangkan hingga saat ini.<sup>21,23</sup>

Berbeda dengan PARP, imunoekspresi pada Bcl-2 pada penelitian ini menunjukkan ekspresi lemah pada sebagian besar kasus yaitu sebanyak 74%. Berdasarkan analisis statistik, keberadaan jenis histopatologi terhadap ekspresi Bcl-2 menjadi salah satu faktor yang memengaruhi, sedangkan faktor usia bukan merupakan faktor yang memengaruhi. Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian oleh Chudecka dkk.<sup>24</sup> yang memperlihatkan hasil bahwa ekspresi Bcl-2 dipengaruhi oleh jenis histopatologi dan oleh karenanya ekspresi Bcl-2 tidak memiliki hubungan signifikan dengan respons kemoterapi pada karsinoma ovarium. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menggali peran protein-protein pada proses apoptosis terhadap respons kemoterapi.

Bcl-2 yang berperan sebagai anti-apoptosis pada beberapa tumor dapat menunjukkan imunoekspresi tinggi yang memperlihatkan kemampuan sel tumor untuk menghambat proses apoptosis.<sup>16,18</sup> Chan dkk.<sup>25</sup> menjelaskan

bahwa Bcl-2 (protein anti-apoptosis, Clone124) memiliki karakteristik yang berbeda yang akan menunjukkan ekspresi lemah hingga negatif pada karsinoma ovarium. Hal ini dipengaruhi oleh biomolekuler lain seperti p53 yang merupakan salah satu penyebab timbulnya karsinoma ovarium. Protein p53 yang ditemukan pada sel tumor tersebut akan berinteraksi dan menurunkan regulasi Bcl-2 sehingga bila dinilai dengan pemeriksaan imunohistokimia akan menunjukkan ekspresi lemah hingga negatif. Imunoekspresi lemah pada Bcl-2 ini menjadi sulit untuk dinilai dan pada penelitian ini imunoekspresi Bcl-2 masih belum dapat digunakan sebagai petanda biomolekuler untuk memprediksi respons kemoterapi terutama pada karsinoma ovarium. Terapi target pilihan yang muncul dari mekanisme kerja Bcl-2 pun masih terus dikembangkan. Berbagai jenis regimen terapi anti-Bcl-2 yang ditemukan seperti HA-141, Gossypol, ABT-737, ABT-263 dan masih banyak jenis anti-Bcl-2 lainnya masih dalam pengembangan dan belum digunakan secara rutin sebagai terapi target. Mekanisme kerja yang berbeda pada tiap jenis kanker merupakan salah satu hambatan digunakannya terapi tersebut.<sup>26,27</sup>

### Simpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa imunoekspresi PARP pada karsinoma ovarium memiliki hubungan signifikan dengan respons kemoterapi platinum. Imunoekspresi tinggi pada PARP dapat digunakan sebagai petanda untuk memprediksi kejadian kemoresisten terhadap platinum pada pasien karsinoma ovarium, namun tidak dengan Bcl-2. Penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme DNA repair, proses apoptosis serta faktor-faktor lain yang memengaruhi respons kemoterapi sangat diharapkan dengan tujuan agar dapat memberikan terapi terbaik dan selektif pada seluruh pasien karsinoma ovarium.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Fathul Huda, dr., Ph.D dan Sri Mulyati, dr. atas komentar, koreksi dan saran terhadap artikel ini.

### Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa penelitian ini tidak memiliki konflik kepentingan.

### Daftar Pustaka

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332
2. Saad AF, Hu W, Sood AK. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Horm Cancer.* 2010; 1(6):277–90. doi: 10.1007/s12672-010-0054-2.
3. Abbas TR, Matar ER. The incidence and histopathological patterns of ovarian tumours in bab Alshaaria University Hospitals: Retrospective study. *Nat Science.* 2015;13(4):37–41. doi: 10.7537/marsnsj130415.06
4. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(1):8–10. doi: 10.3802/jgo.2009.20.1.8
5. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, Herzog TJ. Latest reasearch and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(4):211–24. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.5
6. Budiana ING, Hoesin F. Profil ekspresi caspase-3 pada kanker ovarium tipe epitel. *Indonesian J Cancer.* 2013;7(3):85–91.
7. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, Mitchell CL, Kumaran GC, Welch RS, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for

- platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum and fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(1):58–65. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182049273.
8. Dexheimer TS. DNA repair pathways and mechanism. *DNA Repair of Cancer Stem Cells*. 2013;19–32. doi: 10.1007/978-94-007-4590-2\_2
  9. Frey MK, Pothuri B. Targeting DNA repair: Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Transl Cancer Res*. 2015;4(1):84–96. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.01.09
  10. Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(1):i40–44. doi: 10.1093/annonc/mdw094.
  11. Sulzyc-Bielicka V, Domagala P, Hybiak J, Majewicz-Broda A, Safranow K, Domagala W. Colorectal cancers differ in respect of PARP-1 protein expression. *Pol J Pathol*. 2012;63(2):87–92.
  12. Rojo F, García-Parra J, Zazo S, Tusquets I, Ferrer-Lozano J, Menendez S, et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;23(5):1156–64. doi: 10.1093/annonc/mdr361.
  13. Liu Y, Zhang Y, Zhao Y, Gao D, Xing J, Liu H. High PARP-1 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016;12(5):3825–35. doi: 10.3892/ol.2016.5169
  14. Kigawa J. New strategy for overcoming resistance to chemotherapy of ovarian cancer. *Yonago Act med*. 2013;56(2):43–50.
  15. Dai H, Meng X, Kaufmann SH. BCL2 family, mitochondrial apoptosis, and beyond. *Cancer Transl Med*. 2016;2(1):7–20. doi: 10.4103/2395-3977.177558
  16. Chen X, Wu J, Lu H, Huang O, Shen K. Measuring B-tubulin III, Bcl-2, and ERCC1 improves pathological complete remission predictive accuracy in breast cancer. *Cancer Sci*. 2012;103(2):262–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02135.x
  17. Peng Y, Wang L, Qing Y, Li C, Ren T, Li Q, et al. Polymorphisms of BCL2 and BAX genes associate with outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Sci Rep*. 2015;5:17766. doi: 10.1038/srep17766.
  18. Kiss B, Skuginna V, Fleischmann A, Bell RH, Collins C, Thalmann GN, et al. Bcl-2 predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is overexpressed in lymph node metastases of urothelial cancer of the bladder. *Urol Oncol*. 2014;33(4):166.e1–8. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.12.005
  19. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thingpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(2):419–23. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
  20. Godoy H, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Lele S, Odunsi K. Expression of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase and p53 in epithelial ovarian cancer and their role in prognosis and disease outcome. *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30(2):139–44. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181fa5a64.
  21. Gien LT, Mackay HJ. The emerging role of PARP inhibitors in the treatment of epithelial ovarian cancer. *J Oncol*. 2010;2010(151750):1–6. doi: 10.1155/2010/151750
  22. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstetr Gynecol*. 2009;21(1):1–24. doi: 10.1097/GCO.0b013e32831f8f32.
  23. Kelley MR, Logsdon D, Fishel ML.

- Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: What's new?. *Future Oncol.* 2014;10(7):1215–37. doi: 10.2217/fon.14.60.
24. Chudecka-Głaz AM, Cymbaluk-Płoska AA, Menkiszak JL, Sompolska-Rzechuła AM, Tołoczko-Grabarek AI, Rzepka-Górska IA. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2014;7(1):62–79. doi: 10.1186/1757-2215-7-62
25. Chan WY, Cheung KK, Schorge JO, Huang LW, Welch WR, Bell DA, et al. Bcl-2 and p53 protein expression, apoptosis, and p53 mutation in human epithelial ovarian cancers. *Am J Pathol.* 2000;156(2):409–17. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64744-X
26. Weyhenmeyer B, Murpy AC, Prehn JHM, Murphy BM. Targeting the anti-apoptotic Bcl-2 family members for the treatment of cancer. *Exp Oncol.* 2012;34(3):192–9.
27. Wang H, Zhang Z, Wei X, Dai R. Small-molecule inhibitor of Bcl-2 (TW-37) suppresses growth and enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells. *J Ovarian Res.* 2015;8:1–3. doi: 10.1186/s13048-015-0130-x

## Tingkat Kepatuhan Pengobatan Pasien Hipertensi di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama di Kota Bandung

Rano K. Sinuraya, Dika P. Destiani, Irma M. Puspitasari, Ajeng Diantini

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia/Pusat Studi Pengembangan Pelayanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

### Abstrak

Hipertensi merupakan salah satu penyakit dengan angka mortalitas dan morbiditas yang sangat tinggi di dunia. Prevalensi hipertensi semakin meningkat setiap tahunnya dan Jawa Barat berada di peringkat keempat dengan prevalensi 29,4%. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur tingkat kepatuhan pasien hipertensi terhadap pengobatannya dengan menggunakan kuesioner *Eight-Item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8). Studi ini merupakan penelitian observasional menggunakan rancangan potong lintang, dilakukan pada bulan Oktober 2017–Februari 2018 di fasilitas kesehatan tingkat pertama di Kota Bandung. Sejumlah dua ratus dua puluh enam responden terlibat dalam penelitian ini. Responden mengisi kuesioner MMAS-8 versi Bahasa Indonesia yang telah divalidasi setelah menandatangani *informed consent* terlebih dahulu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 53,5% dari responden memiliki tingkat kepatuhan rendah, 32,3% dari responden memiliki tingkat kepatuhan sedang, dan 14,2% dari responden memiliki tingkat kepatuhan tinggi. Data kemudian diolah secara statistik menggunakan analisis *Chi-Square* sehingga diperoleh hasil bahwa terdapat korelasi yang bermakna ( $p>0,05$ ) antara tingkat kepatuhan terhadap gender, tingkat pendidikan, status pekerjaan, riwayat penyakit keluarga, kejadian komplikasi, dan pengalaman mendapatkan informasi mengenai hipertensi dan pola diet. Terdapat korelasi bermakna antara status tekanan darah (terkontrol dan tidak terkontrol) terhadap kepatuhan responden ( $p=0,000$ ). Lebih dari 50% pasien hipertensi di fasilitas kesehatan tingkat pertama di Kota Bandung masih memiliki tingkat kepatuhan yang rendah terhadap pengobatannya dengan *rate* kepatuhan pasien hipertensi terhadap pengobatannya sebesar 26,3%.

**Kata kunci:** Hipertensi, tingkat kepatuhan, fasilitas kesehatan tingkat pertama

## Medication Adherence among Hypertensive Patients in Primary Healthcare in Bandung City

### Abstract

Hypertension is a disease with high mortality and also mobility all over the world. The prevalence of hypertension is increasing every year and West Java is ranked fourth with a prevalence by 29.4%. This study aimed to measure the level of medication adherence of hypertensive patients by using Eight-Item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) questionnaire. This study was an observational study using cross sectional design and conducted in October 2017–February 2018 at primary healthcare facilities in Bandung City. A total of two hundred and twenty-six respondents were involved in the study. Respondents are required to fill out the validated Indonesian version of MMAS-8 questionnaire after signing informed consent. The results showed that 53.5% of the respondents had low level of adherence, 32.3% of the respondents had moderate level of adherence, and 14.2% of the respondents had high level of adherence. Then, data were processed statistically by using Chi-Square analysis and the results showed that there was significant correlation ( $p>0.05$ ) between the level of adherence to gender, education level, occupational status, family history of disease, incidence of complications, and experience with information about hypertension and diet. There was a significant correlation between the status of blood pressure (controlled and uncontrolled) to respondent's adherence ( $p=0.000$ ). In addition, more than 50% hypertensive patients in primary health care in Bandung City still has low level of medications adherence with rate of adherence is 26.3%.

**Keywords:** Hypertension, level of adherence, primary health care

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

Naskah diterima: 10 April 2018, Diterima untuk diterbitkan: 8 Mei 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018



## Pendahuluan

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan angka mortalitas dan morbiditas yang sangat tinggi di dunia. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 menunjukkan, prevalensi hipertensi di Indonesia yaitu sebesar 26,5%. Provinsi Jawa Barat berada di peringkat keempat sebagai wilayah dengan prevalensi hipertensi tertinggi yaitu sebesar 29,4%.<sup>1,2</sup> Pada tahun 2016, Kementerian Kesehatan RI melakukan Survei Indikator Kesehatan Nasional (Sirkesnas) dan diperoleh data bahwa prevalensi penyakit hipertensi di Indonesia telah meningkat menjadi sebesar 32,4%.<sup>3</sup> Laporan Dinas Kesehatan Kota Bandung pada tahun 2016 menyatakan bahwa penyakit hipertensi merupakan penyebab kematian utama di Kota Bandung selain penyakit stroke. Persentase penduduk yang menderita hipertensi semakin meningkat setiap tahun dan pada tahun 2016 sebanyak 12,4% penduduk di Kota Bandung berusia lebih dari 18 tahun telah didiagnosis hipertensi.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis dari penyakit hipertensi adalah kerusakan organ yang dapat berakibat pada gangguan jantung dan ginjal, stroke, serta berbagai komplikasi lainnya.<sup>5</sup> Oleh sebab itu, salah satu target dari terapi hipertensi adalah menjaga tekanan darah pasien terkontrol untuk menekan angka morbiditas dan mortalitas.<sup>5,6</sup> Berbagai upaya dapat dilakukan agar target terapi pasien hipertensi dapat tercapai, salah satunya melalui kegiatan asuhan kefarmasian yang dilakukan oleh apoteker.<sup>6,7</sup>

Asuhan kefarmasian memiliki tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan tidak hanya melalui pemberian obat namun juga informasi, konseling dan edukasi kepada pasien, serta dilakukannya *monitoring* hasil terapi pasien dengan harapan agar kepatuhan pasien dapat meningkat.<sup>7</sup> Kepatuhan dalam menjalani pengobatan terapi merupakan faktor yang penting dalam mengontrol tekanan darah pasien hipertensi. Salah satu syarat mutlak

untuk dapat mencapai efektivitas terapi dan meningkatkan kualitas hidup pasien adalah kepatuhan, sedangkan ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi obat merupakan salah satu faktor utama penyebab kegagalan terapi.<sup>8,9</sup> Penelitian ini memiliki tujuan untuk mencari gambaran tingkat kepatuhan pasien hipertensi terhadap pengobatannya.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan menggunakan desain potong lintang di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FTKP) di Kota Bandung pada Oktober 2017–Februari 2018. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) versi Bahasa Indonesia yang telah dilakukan uji validitas dan reliabilitasnya. Uji validitas serta reliabilitas dilakukan kepada sebanyak tiga puluh orang responden dengan hasil yang diperoleh valid untuk setiap item pertanyaan ( $r > 0,45$ ) dengan nilai *Cronbach's alpha* sebesar 0,764. Hasil pengukuran kepatuhan pasien dikategorikan menjadi tiga kelompok, yaitu kepatuhan rendah (skor < 6), kepatuhan sedang (skor 6–7), dan kepatuhan tinggi (skor 8).

Sebanyak 226 responden dilibatkan dalam penelitian ini dan mengisi kuesioner dengan sebelumnya memberikan pernyataan kesediaan terlebih dahulu dan menandatangani *informed consent*. Kriteria inklusi responden penelitian ini adalah pasien yang berusia  $\geq 18$  tahun, menderita hipertensi dan/atau mendapatkan obat hipertensi dari dokter. Kriteria eksklusi responden penelitian ini antara lain pasien yang sedang menjalani hemodialisis, pasien hamil, dan menyusui. Data penelitian kemudian dianalisis dengan *Chi-Square* dan *Kruskal-Wallis* menggunakan SPSS versi 20.0 dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ . Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan nomor 653/

UN6.C.10/PN/2017).

## Hasil

Berdasarkan hasil analisis deskriptif, dapat dilihat bahwa pasien hipertensi terbanyak terdapat pada kelompok usia 60–69 tahun dan didominasi oleh pasien berjenis kelamin perempuan. Sebesar 49% responden penelitian telah menempuh pendidikan hingga jenjang pendidikan tinggi. Jenjang pendidikan tinggi didefinisikan sebagai jenjang diploma tiga (D3), sarjana (S1) dan pascasarjana. Hampir 50% dari responden merupakan pensiunan dan tidak bekerja, hal ini disebabkan karena sebagian besar pasien-pasien pada penelitian ini merupakan ibu rumah tangga dan sudah bukan dalam usia produktif lagi. Hasil analisis deskriptif sosiodemografi dan karakteristik klinis pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada umumnya pasien memiliki keluarga dengan riwayat hipertensi. Lebih dari 40% dari responden telah menderita hipertensi selama satu sampai lima tahun dengan 50% lebih di antaranya tidak memiliki komplikasi penyakit terkait hipertensi. Sekitar 70% responden pada umumnya telah menerima informasi terkait penyakit hipertensi dan juga pengaturan pola makan (diet) yang bersumber dari tenaga kesehatan dan media informasi.

Tingkat kepatuhan responden dikategorikan menjadi tiga buah kelompok yaitu, rendah (53,5%), sedang (32,3%), dan tinggi (14,2%). Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa responden perempuan memiliki tingkat kepatuhan yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Demikian juga responden dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi memiliki tingkat kepatuhan yang lebih baik. Pasien yang telah menerima informasi mengenai penyakit hipertensi serta pengaturan pola makan (diet) yang bersumber dari tenaga-tenaga kesehatan memiliki tingkat kepatuhan yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok yang lainnya. Hasil analisis statistik faktor sosiodemografi dan data klinis

pasien terhadap tingkat kepatuhan dapat dilihat pada Tabel 2.

## Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini, kelompok responden terbesar adalah perempuan dengan jumlah presentase yang sebenarnya tidak terlalu jauh berbeda dengan jumlah responden laki-laki. Hal ini sedikit berbeda dengan data pada Profil Kesehatan Kota Bandung tahun 2016<sup>2,4</sup> yang menyatakan bahwa sebagian besar penderita hipertensi terutama di wilayah Jawa Barat berjenis kelamin laki-laki. Kelompok responden dengan presentasi tertinggi adalah pada rentang usia 60–69 tahun (35%), diikuti oleh kelompok usia 50–59 tahun (31%) dan kelompok usia lebih dari 70 tahun (19%). Pada penelitian sebelumnya juga telah dinyatakan bahwa peningkatan yang signifikan antara risiko menderita hipertensi seiring dengan pertambahan usia pada seseorang.<sup>10</sup>

Berdasarkan data yang diperoleh, kelompok pasien hipertensi ini didominasi oleh pasien dengan tingkat pendidikan tinggi, masih aktif bekerja, dan tingkat penghasilan di atas upah minimum regional (UMR). Hasil ini berbeda dengan hasil beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa persentase tertinggi penderita hipertensi umumnya terjadi pada kelompok pasien dengan pendidikan rendah dan pasien usia nonproduktif.<sup>11</sup> Namun hal tersebut tidak signifikan, sebab berdasarkan kajian H.L. Blum, derajat kesehatan seseorang dipengaruhi oleh empat faktor, yaitu pola hidup, lingkungan, akses ke sarana kesehatan, dan faktor genetik.<sup>12</sup> Pendidikan seseorang, pekerjaan, dan penghasilan umumnya lebih erat kaitannya dengan pola hidup seseorang. Seseorang dengan pendidikan tinggi, faktor literasinya akan semakin baik, juga ia akan lebih mudah mengakses berbagai informasi kesehatan dibandingkan orang dengan tingkat pendidikan rendah.<sup>13,14</sup>

Pengukuran tingkat kepatuhan dilakukan

**Tabel 1 Sosiodemografi dan Karakteristik Klinis Responden (n=226)**

<b>Karakteristik</b>	<b>n (%)</b>
<b>Usia (tahun)</b>	
<40	12 (5,3)
40–49	22 (9,7)
50–59	70 (31)
60–69	79 (35)
>70	43 (19)
$\bar{x}$ (SD)	60,31 (10,7)
Rentang (tahun)	29–86
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	106 (46,9)
Perempuan	120 (53,1)
<b>Pendidikan</b>	
Pendidikan Dasar	33 (14,6)
Pendidikan Menengah	82 (36,3)
Pendidikan Tinggi	111 (49,1)
<b>Pekerjaan</b>	
Bekerja	117 (51,8)
Tidak Bekerja/Pensiunan	109 (48,2)
Tidak Bekerja	51 (22,6)
<b>Penghasilan*</b>	
<Rp2.843.000,-	97 (42,9)
>Rp2.843.000,-	129 (57,1)
<b>Lama Menderita Hipertensi</b>	
<1 tahun	40 (17,7)
1–5 tahun	104 (46)
>5 tahun	82 (36,3)
<b>Riwayat Keluarga dengan Hipertensi</b>	
Ya	123 (54,4)
Tidak	103 (45,6)
<b>Hipertensi dengan Komplikasi</b>	
Ya	94 (41,6)
Tidak	132 (58,4)
<b>Pernah Mendapatkan Informasi tentang Hipertensi dan Pola Makan (Diet)</b>	
Ya	163 (72,1)
Tidak	63 (27,9)
<b>Sumber Informasi tentang Hipertensi dan Pola Makan (Diet)</b>	
Tenaga kesehatan	161 (71,2)
Media informasi (cetak dan elektronik)	40 (17,7)
Keluarga/tetangga	21 (9,3)
Mencari sendiri	4 (1,8)

\*Berdasarkan upah minimum regional (UMR) Kota Bandung

untuk menilai apakah seorang pasien telah mengikuti aturan penggunaan obat serta mengikuti setiap anjuran terapi dengan baik. Tingkat kepatuhan ini diukur menggunakan instrumen MMAS dengan delapan pertanyaan yang akan mengidentifikasi perilaku pasien

terkait pengobatan, seperti lupa minum obat, motivasi sembuh yang rendah, dan beberapa perilaku lainnya.<sup>15</sup> Hasil dari analisis tingkat kepatuhan (Tabel 2) menunjukkan responden perempuan memiliki tingkat kepatuhan yang lebih baik dan signifikan ( $p=0,005$ ) apabila

**Tabel 2 Tingkat Kepatuhan Dengan Faktor Sosiodemografi dan Data Klinis Responden**

Karakteristik dan Data Klinis	Tingkat Kepatuhan			Nilai-p
	Rendah (n=121)	Sedang (n=73)	Tinggi (n=32)	
<b>Usia (tahun)</b>				0,110
<60	62 (59,6%)	30 (28,8%)	12 (11,5%)	
≥60	59 (48,4%)	43 (35,2%)	20 (16,4%)	
<b>Jenis Kelamin</b>				0,005*
Laki-laki	66 (62,3%)	32 (30,2%)	8 (7,5%)	
Perempuan	55 (45,8%)	55 (34,2%)	24 (20,0%)	
<b>Pendidikan</b>				0,009*
Pendidikan Dasar	16 (48,5%)	10 (30,3%)	7 (21,2%)	
Pendidikan Menengah	48 (58,5%)	31 (37,8%)	3 (3,7%)	
Pendidikan Tinggi	57 (51,4%)	32 (28,8%)	22 (19,8%)	
<b>Status Pekerjaan</b>				0,002*
Bekerja	75 (64,1%)	30 (25,5%)	12 (10,3%)	
Tidak Bekerja/Pensiunan	46 (42,2%)	43 (39,4%)	20 (18,3%)	
<b>Penghasilan<sup>a)</sup></b>				0,179
<Rp2.843.000,-	47 (48,5%)	36 (37,1%)	14 (14,4%)	
>Rp2.843.000,-	74 (57,4%)	37 (28,6%)	18 (14,0%)	
<b>Lama Menderita Hipertensi</b>				0,063
<1 tahun	24 (60,0%)	14 (35%)	2 (5,0%)	
1–5 tahun	54 (51,9%)	29 (27,9%)	21 (20,2%)	
>5 tahun	43 (52,4%)	30 (36,6%)	9 (11%)	
<b>Riwayat Keluarga dengan Hipertensi</b>				0,048*
Ya	69 (56,1%)	42 (34,1%)	12 (9,8%)	
Tidak	52 (50,5%)	31 (30,1%)	20 (19,4%)	
<b>Hipertensi dengan Komplikasi</b>				0,040*
Ya	48 (51,1%)	27 (28,7%)	19 (20,2%)	
Tidak	73 (55,3%)	46 (34,8%)	13 (9,8%)	
<b>Pernah Mendapatkan Informasi tentang Hipertensi dan Pola Makan (diet)</b>				0,000*
Ya	76 (46,6%)	55 (33,7%)	32 (19,6%)	
Tidak	45 (71,4)	18 (28,6%)	0 (0%)	
<b>Sumber Informasi tentang Hipertensi dan Pola Makan (Diet)</b>				0,088 <sup>b)</sup>
Tenaga kesehatan	82 (50,9%)	58 (36,0%)	21 (13,2%)	
Media informasi (cetak dan elektronik)	25 (62,5%)	10 (25,0%)	5 (12,5%)	
Keluarga/tetangga	14 (66,7%)	1 (4,8%)	6 (28,6%)	
Mencari sendiri	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	
<b>Tekanan Darah</b>				0,000*
Terkontrol	34 (28,8%)	53 (44,9%)	31 (26,3%)	
Tidak terkontrol	87 (80,6%)	20(18,5%)	1 (0,90%)	

<sup>a)</sup>Berdasarkan upah minimum regional (UMR) Kota Bandung<sup>b)</sup>Dianalisis menggunakan *Kruskal–Wallis*

\*Signifikan

dibandingkan responden laki-laki. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Joho,<sup>16</sup> yang menyatakan bahwa pasien berjenis kelamin perempuan lebih patuh dalam menjalani pengobatan dan juga lebih *aware* terhadap penyakit yang dideritanya.

Pada analisis hubungan antara tingkat kepatuhan dengan kelompok usia, kelompok usia responden dibagi menjadi dua kategori, yaitu <60 tahun dan  $\geq 60$  tahun berdasarkan rata-rata yang terdapat pada Tabel 1. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara usia dan tingkat kepatuhan responden ( $p=0,110$ ). Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Ambaw,<sup>17</sup> yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara tingkat kepatuhan dan usia seseorang. Namun, hasil penelitian tersebut bertentangan dengan yang dilakukan Akoko,<sup>18</sup> yang menyatakan terdapat perbedaan bermakna antara tingkat kepatuhan dan usia, yakni semakin bertambah usia seseorang maka tingkat kepatuhannya semakin tinggi.

Tingkat pendidikan memiliki korelasi yang signifikan terhadap kepatuhan responden ( $p=0,009$ ). Responden yang memiliki tingkat pendidikan lebih tinggi memiliki kepatuhan yang lebih baik bila dibandingkan responden dengan tingkat pendidikan rendah. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Sumantra<sup>19</sup> dan Boima,<sup>20</sup> yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan dari seseorang akan memengaruhi perilaku dan tingkat kesadaran untuk meningkatkan kualitas hidupnya.

Status pekerjaan memiliki korelasi yang signifikan terhadap tingkat kepatuhan seseorang. Responden berstatus tidak bekerja dan pensiunan mempunyai tingkat kepatuhan yang lebih baik dibandingkan responden yang masih bekerja ( $p=0,002$ ). Hal ini kemungkinan disebabkan responden yang masih aktif bekerja memiliki probabilitas untuk lupa minum obat atau melewati jadwal minum obat lebih tinggi bila dibandingkan dengan responden

yang sudah tidak aktif bekerja. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Lee,<sup>21</sup> yang menyatakan bahwa kesibukan atau aktivitas suatu individu adalah variabel yang dapat menjadi pemicu dalam melewati jadwal minum obat sehingga target pengobatannya menjadi tidak tercapai. Berdasarkan tingkat penghasilan responden, diperoleh data bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kepatuhan responden yang berpenghasilan di atas UMR dengan di bawah UMR. Hal ini kemungkinan disebabkan karena saat ini biaya pelayanan kesehatan di Indonesia telah menggunakan sistem *universal coverage* melalui Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan sehingga masyarakat tidak perlu memikirkan perihal biaya pengobatan, terutama pengobatan dasar di fasilitas kesehatan tingkat pertama.

Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara durasi menderita penyakit hipertensi dengan kepatuhan responden ( $p=0,063$ ), namun berdasarkan data pada Tabel 2, responden yang menderita hipertensi antara satu sampai lima tahun memiliki kepatuhan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lulebo,<sup>22</sup> yang menyatakan bahwa tidak terdapat korelasi antara lamanya menderita suatu penyakit dengan kepatuhan seseorang. Pada umumnya semakin lama orang menderita suatu penyakit maka ia akan semakin paham terhadap penyakit yang dideritanya, namun hasil yang berbeda juga ditemukan, yaitu semakin lama durasi seseorang menderita suatu penyakit maka akan menjadi faktor pemicu seseorang menjadi bosan terhadap pengobatan sehingga menurunkan kepatuhan dalam menjalani terapi.

Berdasarkan Tabel 2, dapat dilihat bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara riwayat penyakit pada keluarga terhadap kepatuhan pasien hipertensi ( $p=0,048$ ). Responden yang memiliki riwayat keluarga dengan hipertensi justru memiliki tingkat kepatuhan yang lebih

rendah bila dibandingkan kelompok lainnya. Tingkat kepatuhan tinggi justru dimiliki oleh kelompok responden yang tidak memiliki keluarga dengan riwayat hipertensi. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Schneider<sup>23</sup> yang menyatakan bahwa faktor riwayat keluarga yang memiliki suatu penyakit tertentu tidak menjamin kepatuhan seseorang terhadap penyakit tersebut secara langsung, hal ini disebabkan karena dibutuhkan suatu proses pemahaman terlebih dahulu sebelum kepatuhan itu muncul.

Terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan dan komplikasi ( $p=0,04$ ). Responden yang memiliki pengalaman dalam mengalami komplikasi terkait hipertensi akan lebih patuh dalam pengobatan dibandingkan responden yang belum pernah mengalami komplikasi sama sekali. Hal ini sejalan dengan hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Vrijens<sup>24</sup> dan Kim,<sup>25</sup> yang menyatakan bahwa umumnya setelah mengalami komplikasi pasien akan menjadi lebih patuh dalam pengobatan, sebab komplikasi akan berdampak pada penurunan kualitas hidup pasien dan aktivitas menjadi lebih terganggu. Oleh karena itu, hal tersebut menjadi faktor yang memacu pasien untuk menjadi sembuh dan meningkatkan kualitas hidupnya.

Sebagian besar responden yang terlibat di dalam penelitian ini pernah mendapatkan edukasi mengenai penyakit yang dideritanya dan pola makan (diet) yang harus dilakukan agar tekanan darahnya terkontrol. Terdapat hubungan yang signifikan antara mendapatkan informasi mengenai penyakit dengan tingkat kepatuhan responden ( $p=0,000$ ). Hal ini membuktikan bahwa responden tersebut telah terinformasikan dengan baik dengan mereka dapat mengaplikasikan informasi tersebut di dalam kesehariannya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kilic,<sup>26</sup> yang menyatakan bahwa apabila pasien mendapat informasi dengan baik, maka hal tersebut dapat meningkatkan pengetahuan pasien terhadap

penyakitnya sehingga memicu pasien untuk patuh dalam pengobatannya.

Sebanyak 161 responden (71,2%) menerima informasi terkait hipertensi dan pola makan (diet) dari ahli tenaga kesehatan, dan sebanyak 21% di antaranya memiliki tingkat kepatuhan yang tinggi dalam pengobatan. Pada fasilitas kesehatan, umumnya pasien diberi informasi pada saat pengambilan obat. Pasien umumnya memperoleh informasi pada saat pemberian informasi obat dan konseling yang dilakukan oleh apoteker. Penelitian yang dilakukan oleh Lu<sup>27</sup> menyatakan bahwa pemberian informasi yang lebih efektif adalah melalui tatap muka langsung disertai interaksi aktif antara pasien dan konselor sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam pengobatannya.

Sebanyak 90 responden (39,8%) memiliki tekanan darah yang terkontrol dan terdapat korelasi yang signifikan antara status tekanan darah dengan kepatuhan ( $p=0,000$ ). Kategori tekanan darah terkontrol dan tidak terkontrol dibedakan berdasarkan pada *guidelines Eighth Joint National Committee (JNC 8)*.<sup>28</sup> Pasien dengan usia di bawah 60 tahun dikategorikan terkontrol apabila tekanan darahnya  $<140/90$  mmHg, sedangkan pasien berusia  $\geq 60$  tahun dikatakan terkontrol apabila tekanan darah pasien  $<150/90$  mmHg. Berdasarkan data yang diperoleh, sebanyak 26,3% responden dengan kepatuhan tinggi memiliki kecenderungan tekanan darah yang terkontrol. Berdasarkan suatu penelitian yang dilakukan oleh Akoko<sup>18</sup>, persentase tersebut dapat digunakan sebagai suatu representasi *rate* dari kepatuhan pasien hipertensi terhadap pengobatannya.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak memasukkan variabel lainnya yang dapat memengaruhi kepatuhan seseorang terhadap pengobatan, seperti biaya pengobatan/terapi, ketersediaan obat, efek samping, penggunaan obat tradisional, dan beberapa variabel lainnya. Penelitian ini sebagai penelitian pendahuluan dalam mencari gambaran tingkat kepatuhan penderita hipertensi terhadap pengobatannya.

## Simpulan

Pasien hipertensi di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama di Kota Bandung memiliki tingkat kepatuhan rendah sebesar 53%, kepatuhan sedang sebesar 32,3%, dan kepatuhan tinggi sebesar 14,2%. Tingkat kepatuhan pasien berkorelasi secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dengan gender, tingkat pendidikan, status pekerjaan, riwayat keluarga, kejadian komplikasi, dan pengalaman mendapatkan informasi terkait hipertensi dan diet. *Rate* kepatuhan pasien hipertensi dalam pengobatannya sebesar 26,3%.

## Pendanaan

Penelitian ini mendapat dana Hibah Internal Universitas Padjadjaran Tahun 2017.

## Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan manuskrip ini.

## Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar Republik Indonesia (2013). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
2. Dinas Kesehatan Jawa Barat. Profil Kesehatan Jawa Barat. Bandung: Dinas Kesehatan Jawa Barat; 2015.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Indikator Kesehatan Nasional (Sirkesnas). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
4. Profil Kesehatan Kota Bandung. Bandung: Dinas Kesehatan Kota Bandung; 2016.
5. Ewald DR, Haldeman LA. Risk factors in adolescent hypertension. *Global Pediatr Health*. 2016;3:2333794X15625159. doi: 10.1177/2333794X15625159
6. Jiang B, Liu H, Ru X, Zhang H, Wu S, Wang W. Hypertension detection, management, control and associated factors among residents accessing community health services in Beijing. *Sci Rep*. 2014; 4:4845. doi: 10.1038/srep04845.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
8. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: A systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 2013;16(5):863–71. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1631
9. Parati G, Omboni S, Compare A, Grossi E, Callus E, Venco A, et al. Blood pressure control and treatment adherence in hypertensive patients with metabolic syndrome: Protocol of a randomized controlled study based on home blood pressure telemonitoring vs. conventional management and assessment of psychological determinants of adherence (TELEBPMET Study). *Trials*. 2013;14:22. doi: 10.1186/1745-6215-14-22.
10. Irazola VE, Gutierrez L, Bloomfield GS, Carrillo-Larco RM, Dorairaj P, Gaziano T, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in selected communities of nine low and middle income countries: Results from the NHLBI/UHG Network of Centers of Excellence for Chronic Diseases. *Glob Heart*. 2016;

- 11(1):47–59. doi: 10.1016/j.gheart.2015.12.008.
11. Nahimana MR, Nyandwi A, Muhimpundu MA, Olu O, Condo JU, Rusanganwa A, et al. A population-based national estimate of the prevalence and risk factors associated with hypertension in Rwanda: Implications for prevention and control. *BMC Public Health*. 2018;18:2. doi: 10.1186/s12889-017-4536-9
  12. Lopez JP, Camacho LPA, Arbelaez DG, Alvarado L, Molina DI, Sanchez G, et al. PP.29.11: Educational level influence in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in colombia. *J Hypertens*. 2015;33:e392-3. doi: 10.1097/01.hjh.0000468603.20917.d5
  13. Mezuk B, Kershaw KN, Hudson D, Lim KA, Ratliff S. Job strain, workplace discrimination, and hypertension among older workers: The health and retirement study. *Race Soc Probl*. 2011;3(1):38–50. doi: 10.1007/s12552-011-9041-7
  14. Olesen K, Carneiro IG, Jørgensen MB, Rugulies R, Rasmussen CDN, Søgaard K, et al. Associations between psychosocial work environment and hypertension among non-Western immigrant and Danish cleaners. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012;85(7):829–35. doi: 10.1007/s00420-011-0728-2
  15. Morello CM, Chynoweth M, Kim H, Singh RF, Hirsch JD. Strategies to improve medication adherence reported by diabetes patients and caregivers: Results of a taking control of your diabetes survey. *Ann Pharmacother*. 2011;45(2):145–53. doi: 10.1345/aph.1P322.
  16. Joho AA. Factors affecting treatment compliance among hypertension patients in three district hospital-Dar es Salaam. Dar es Salaam: Muhimbili University of Health and Allied Science; 2012.
  17. Ambaw AD, Alemie GA, W/Yohannes SM, Mengesha ZB. Adherence to antihypertensive treatment and associated factors among patients on follow up at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health*. 2012;12:282. doi: 10.1186/1471-2458-12-282
  18. Akoko BM, Fon PN, Ngu RC, Ngu KB. Knowledge of hypertension and compliance with therapy among hypertensive patients in the bamenda health district of cameroon: A cross-sectional study. *Cardiol Ther*. 2017;6(1):53–67. doi: 10.1007/s40119-016-0079-x
  19. Gede SI. The level of medication compliance of hypertension in adults and elderly patient. *J Hypertens*. 2015;33:e43. doi: 10.1097/01.hjh.0000469883.58487.e6
  20. Boima V, Ademola AD, Odusola AO, Agyekum F, Nwafor CE, Cole H, et al. Factors associated with medication nonadherence among hypertensives in Ghana and Nigeria. *Int J Hypertens*. 2015;2015:205716. doi: 10.1155/2015/205716
  21. Lee GKY, Wang HXH, Liu KQL, Cheung Y, Morisky DE, Wong MCS. Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using morisky medication adherence scale. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e62775. doi: 10.1371/journal.pone.0062775
  22. Lulebo AM, Mutombo PB, Mapatano MA, Mafuta EM, Kayembe PK, Ntumba LT, et al. Predictors of non-adherence to antihypertensive medication in Kinshasa, democratic Republic of Congo: A cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2015;8:526. doi: 10.1186/s13104-015-1519-8
  23. Schneider KI, Schmidtke J. Patient compliance based on genetic medicine: A literature review. *J Community Genet*. 2014;5(1):31-48. doi: 10.1007/s12687-013-0160-2.
  24. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current situation of medication adherence in hypertension.



- Fronti Pharmacol. 2017;8:100. doi: 10.3389/fphar.2017.00100.
25. Kim HJ, Yoon SJ, Oh IH, Lim JH, Kim YA. Medication adherence and the occurrence of complications in patients with newly diagnosed hypertension. *Korean Circ J*. 2016;46(3):384–93. doi: 10.4070/kcj.2016.46.3.384
26. Kilic M, Uzunçakmak T, Ede H. The effect of knowledge about hypertension on the control of high blood pressure. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016;2(1):27–32. doi: 10.1016/j.ijcac.2016.01.003
27. Lu CH, Tang ST, Lei YX, Zhang MQ, Lin WQ, Ding SH, et al. Community-based interventions in hypertensive patients: A comparison of three health education strategies. *BMC Public Health*. 2015;15:33. doi: 10.1186/s12889-015-1401-6
28. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc*. 2014;311(5):507–20. doi:10.1001/jama.2013.284427

## Indikator Perawatan Pasien: Resep Pasien Degeneratif-Nondegeneratif dan Resep Racikan-Nonracikan di Salah Satu Apotek di Bandung

Dika P. Destiani<sup>1,2,3</sup>, Ainun M. Nasution<sup>3</sup>, Anita P. Pratama<sup>3</sup>, Elida R. Mujihardianti<sup>3</sup>, Fenadya Rahayu<sup>3</sup>, Michael<sup>3</sup>, Muhammad W. Amrillah<sup>3</sup>, Nida Anistia<sup>3</sup>, Steven A. Pamolango<sup>3</sup>, Theresia Ratnadevi<sup>3</sup>, Rano K. Sinuraya<sup>1,2</sup>, Abdurahman Ridho<sup>1</sup>, Riestya D. Permata<sup>4</sup>, Syahrul Naja<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>2</sup>Pusat Studi Pengembangan Pelayanan Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, <sup>4</sup>Apotek Unpad-Kimia Farma, Bandung, Indonesia, <sup>5</sup>Sekolah Tinggi Farmasi Bandung, Bandung, Indonesia

### Abstrak

Apotek merupakan salah satu sarana dilakukannya pelayanan kefarmasian oleh seorang apoteker. Dilaporkan bahwa 50% pasien gagal menerima pengobatan secara tepat karena persepsian dan praktik pemberian obat (*dispensing*) yang tidak sesuai. Apoteker memiliki peran untuk lebih terlibat dalam pelayanan kefarmasian (*pharmaceutical care*) yang berorientasi pada pasien. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi perawatan pasien (*patient care*) di Apotek Pendidikan Universitas Padjadjaran (Unpad) Kota Bandung, pada bulan Juli–Oktober tahun 2017, dengan menilai beberapa faktor dalam pemberian obat sesuai dengan ketentuan instrumen indikator perawatan pasien dari WHO. Penelitian ini menggunakan rancangan *cross-sectional* dengan jumlah sampel minimal 20 pasien. Indikator yang digunakan meliputi: lama waktu konsultasi, lama waktu pemberian obat, persen obat yang dapat diserahkan, pelabelan yang benar, dan pengetahuan akan dosis. Hasil penelitian menunjukkan rata-rata waktu pemberian obat 264 detik, persentase obat yang diserahkan 97,18%, persentase obat yang terlabeli dengan benar 100%, dan waktu rata-rata konsultasi 99,03 detik. Indikator pengetahuan pasien mengenai obatnya hanya 17,07% dan waktu konsultasi bervariasi yaitu 10–370 detik, dibandingkan waktu rekomendasi yaitu 60 detik. Tingkat pengetahuan pasien mengenai obat atau dosis hanya 21,17%. Kegiatan pelayanan kefarmasian di Apotek Pendidikan Unpad dapat dinilai dengan menggunakan indikator WHO dan diketahui bahwa pengetahuan pasien akan dosis obat dipengaruhi oleh jenis penyakit yaitu penyakit degeneratif dan nondegeneratif, sedangkan waktu pemberian obat dan pelabelan obat yang benar dipengaruhi oleh jenis resep pasien yaitu resep racikan atau nonracikan. Kecepatan waktu pelayanan untuk pasien nonkonseling perlu ditingkatkan sehingga diharapkan pasien dapat menerima obat dengan cepat. Pengetahuan pasien mengenai terapinya yang masih rendah juga diharapkan dapat meningkat dengan pemberian informasi obat atau konseling.

**Kata kunci:** Indikator pasien, pelayanan kefarmasian, pengetahuan pasien, waktu konsultasi, waktu *dispensing*, tepat label

## Patient Care Indicator: Degenerative-Nondegenerative Patients and Compounded-Non-Compounded Prescription in One of Community Pharmacy in Bandung

### Abstract

Pharmacy is one of facilities for pharmacist to do a pharmaceutical care. It has been reported that 50% of patients failed to receive a treatment properly because of error in prescription and dispensing practices. Pharmacist has to be more involved in patient-oriented of pharmaceutical care. This study was conducted to evaluate pharmaceutical care in Apotek Pendidikan Universitas Padjadjaran (Unpad) Bandung from July–October in 2017, by assessing several factors in drugs dispensing using WHO patient indicators instrument. This cross-sectional study was conducted with a minimum sample size of 20 patients. The indicators that we used based on WHO assessment were average consultation time, dispensing time, percent of drugs that can be delivered, percent of labeling, and knowledge of dosage. The results showed that the average of consultation time was 99.03 s, average of dispensing time was 264 s, percentage of delivered drug was 97.18%, and 100% of correctly labeled drugs. Patients' knowledge about their drug was only 17.07%, and consultation time varied from 10 to 370 s, compared with recommended time which is 60 s. Patients' knowledge about dose was only 21.17%. Pharmaceutical care in Apotek Pendidikan Unpad Bandung could be assessed by WHO indicators and can be seen that patients' knowledge of drug dose was influenced by type of disease which is degenerative and nondegenerative diseases, while time of drug administration and correct drug labeling was influenced by type of prescription of patients that is prescription of compounded medicine or non-compounded medicine. Pharmacists need to increase their service time so that patients can receive the drug quickly. Low patient's knowledge is also expected to increase by drug information service and counseling.

**Keywords:** Consultation time, dispensing time, patient indicators, patient knowledge, pharmaceutical care, right label

**Korespondensi:** Dika P. Destiani, M.Farm., Apt., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* dika.pramita@unpad.ac.id

Naskah diterima: 13 April 2018, Diterima untuk diterbitkan: 8 Mei 2018, Diterbitkan: 1 Juni 2018

## Pendahuluan

Apotek adalah salah satu sarana kesehatan untuk dilakukan pelayanan kefarmasian oleh apoteker. Pelayanan kefarmasian memiliki standar sebagai tolak ukur untuk mengetahui apakah pelayanan tersebut telah dilakukan dengan tepat kepada pasien. Apotek dapat memberikan pelayanan yang terbaik dengan melakukan evaluasi mutu pelayanan. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan No. 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di apotek, indikator yang digunakan untuk mengevaluasi mutu suatu pelayanan yaitu dengan meminimalkan terjadinya kesalahan pengobatan (*medication error*), melakukan pelayanan yang sesuai dengan standar prosedur operasional (SPO), pasien patuh minum obat ditandai dengan perbaikan gejala penyakit dan waktu tunggu obat.<sup>1</sup> Saat ini paradigma pelayanan kefarmasian telah berubah dari yang semula berorientasi kepada produk, menjadi berorientasi pada obat yang diberikan kepada pasien (*pharmaceutical care*).<sup>2</sup>

Pelayanan kefarmasian bertujuan untuk meminimalkan risiko kesalahan pengobatan. Faktor terjadinya kesalahan dalam pengobatan di antaranya adalah persepsian, pemberian dan administrasi obat yang salah. Peran apoteker yaitu memastikan bahwa pasien mendapatkan obat yang tepat dengan penggunaan obat yang rasional. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2002 terdapat sekitar 50% pasien gagal mencapai terapi akibat persepsian serta pemberian obat yang tidak sesuai. Ketepatan pengobatan pasien diawali dengan resep masuk, kemudian dilakukan pengkajian resep dan kesesuaian pasien, lalu dilakukan penyiapan obat atau peracikan obat, pelabelan etiket dan terakhir pemberian informasi obat kepada pasien.<sup>3</sup> Permasalahan ketepatan obat berdampak kepada pengobatan pasien, yang pada akhirnya akan mengurangi kepercayaan pasien terhadap sistem kesehatan.

Pengobatan pasien yang tepat merupakan

tujuan dari tercapainya target terapi yang diinginkan. Bentuk pelayanan farmasi tidak hanya dalam ketercapaian hasil terapi, namun juga pemberian pelayanan yang berkualitas dan tercapainya kepuasan pasien, yang dapat dilihat salah satunya melalui waktu tunggu resep. Lama waktu tunggu pelayanan resep dapat mencerminkan kualitas dari pelayanan.<sup>4</sup> Lama waktu tunggu penyiapan obat jadi adalah 15 menit, sedangkan untuk obat racikan adalah 30 menit.<sup>1</sup> Hasil penelitian sebelumnya oleh Karuniawati *et al.* (2016), didapatkan waktu tunggu rata-rata resep racikan adalah 9,18 menit, sedangkan waktu tunggu rata-rata resep nonracikan adalah 5,76 menit. Waktu tunggu resep tersebut sesuai dengan standar pelayanan kefarmasian yaitu  $\leq 30$  menit untuk resep nonracikan dan  $\leq 60$  menit untuk resep racikan.<sup>5</sup> Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian untuk mengkaji kesesuaian standar perawatan pasien menurut WHO.

Pada penelitian ini, dilakukan evaluasi perawatan pasien pada suatu apotek dengan menilai beberapa faktor dalam pemberian obat yang adekuat seperti yang ditentukan dalam instrumen indikator perawatan pasien WHO.<sup>6</sup> Hasil dari penelitian ini menunjukkan apakah perawatan pasien di apotek memenuhi standar yang berlaku untuk praktik kefarmasian.

## Metode

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* di Apotek Pendidikan Universitas Padjadjaran (Unpad) Bandung, Indonesia. Studi dilakukan pada bulan Juli–Oktober 2017 dengan nomor izin penelitian 02/X/K/2017 yang diperoleh dari Pusat Studi Pengembangan Pelayanan Kefarmasian Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran. Sampel pasien dipilih secara acak dengan mewakili keragaman permasalahan kesehatan serta keragaman usia pasien. Pasien yang memiliki keterbatasan pendengaran dan penglihatan, serta resep yang diambil bukan oleh pasiennya tidak dimasukkan ke dalam

penelitian. Jumlah sampel yang didapatkan pada penelitian ini yaitu sebanyak 418 sampel dan telah melebihi persyaratan WHO yang terdapat pada panduan investigasi penggunaan obat di fasilitas kesehatan,<sup>5</sup> yaitu minimal 20 sampel.

#### Pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan dengan observasi langsung di apotek. Sampel dipilih secara acak, dan indikator pasien yang dihitung yaitu rata-rata waktu pemberian obat, persentase obat yang diberikan, persentase obat yang diberi label dengan benar, rata-rata waktu konsultasi dan pengetahuan pasien mengenai dosis obat yang benar.

Untuk mengetahui tingkat pengetahuan pasien mengenai dosis obat, subjek diberikan pertanyaan oleh apoteker mengenai obat-obat yang telah diresepkan, kemudian diminta untuk mengulang penjelasan yang telah diberikan. Perhitungan waktu pemberian obat dilakukan dengan menggunakan *stopwatch*. Persentase obat yang diberikan dilakukan dengan cara menghitung jumlah R/ dalam resep dan jumlah yang diberikan pada subjek. Persentase label dilakukan setelah pemeriksaan label dengan melihat apakah label tersebut salah atau tidak.

#### Rata-rata waktu pemberian obat

Waktu pemberian obat dimulai ketika resep/pasien sampai pada tempat penerimaan dan ketika resep diserahkan. Dihitung dengan total waktu pemberian obat (R) dibagi dengan jumlah resep yang diberikan.

#### Persentase obat yang diberikan

Persentase obat yang diberikan dilakukan dengan melihat jumlah obat atau R/ pada resep dan melihat jumlah obat yang sebenarnya diberikan. Perhitungan dilakukan dengan cara menjumlah obat atau R/ yang tertulis dalam resep dan dibagi dengan jumlah obat yang diberikan sebenarnya, lalu dikalikan dengan 100%.

Persentase obat yang diberi label dengan benar Perhitungan persentase ini dilakukan apoteker saat selesai melakukan pemeriksaan terhadap kesesuaian label yang tertera pada kemasan obat yang diberikan. Perhitungan dilakukan dengan menjumlahkan obat yang diberi label dengan benar kepada setiap pasien dan dibagi dengan jumlah seluruh obat yang diberikan, lalu dikalikan dengan 100%.

#### Rata-rata waktu konsultasi

Waktu dicatat ketika pasien mulai mendapat informasi obat atau saat konseling mengenai obat hingga saat pasien meninggalkan tempat pemberian informasi obat/ruang konseling. Perhitungan ini dilakukan dengan menjumlah seluruh waktu konsultasi yang telah dicatat dengan jumlah banyak konsultasi.

Persentase pengetahuan pasien mengenai dosis Pengetahuan mengenai dosis obat pada pasien diamati dengan cara mengajukan pertanyaan ketika awal sesi pemberian informasi obat/konseling sebanyak tiga pertanyaan utama, juga saat pasien diminta untuk mengulangi informasi yang telah diberikan oleh apoteker. Perhitungan dilakukan dengan cara membagi jumlah seluruh sampel/pasien yang mengerti/tahu mengenai dosis obatnya dengan jumlah pasien yang ditanyakan, lalu dikalikan 100%.

#### Analisis data

Hasil penelitian ini dievaluasi secara statistik dengan metode analisis uji *Mann-Whitney*. Uji *Mann-Whitney* merupakan uji dua sampel *independent* pada statistik nonparametrik yang mempunyai tujuan yang sama dengan uji t pada statistik parametrik, yaitu untuk mengetahui perbedaan dari dua kelompok uji. Hasil penelitian kemudian diolah dengan menggunakan program SPSS versi 18.0. Metode analisis pada penelitian ini digunakan untuk mengetahui apakah terdapat rata-rata waktu yang berbeda signifikan antara resep racikan dan resep nonracikan, serta antara

**Tabel 1 Hasil Perhitungan *Patient Indicator***

Indikator Pasien	Hasil
Rata-rata waktu pemberian obat	264 detik
Rata-rata waktu konsultasi	99,03 detik
% jumlah obat yang diserahkan	97,18%
% pelabelan yang benar	100,00%
% pengetahuan akan dosis	17,07%

resep pasien dengan penyakit degeneratif dan nondegeneratif.

**Hasil**

Dari total 418 pasien yang dijadikan sampel, didapatkan rata-rata waktu pemberian obat adalah 264 detik mulai dari penyiapan obat hingga saat sebelum obat diserahkan kepada pasien (Tabel 1). Pasien dengan resep racikan dan nonracikan memiliki perbedaan waktu penyiapan obat, sehingga waktu penerimaan oleh pasien pun berbeda tergantung dari jenis dan banyaknya racikan.

Berdasarkan Tabel 2, dapat dilihat terdapat signifikansi pada aspek waktu pemberian obat dan pelabelan obat yang benar. Hal ini sedikit berbeda pada pasien penyakit degeneratif dan nondegeneratif yang signifikansinya terlihat hanya pada satu aspek penilaian saja, yaitu pengetahuan pasien akan dosis (Tabel 3).

Faktor yang memengaruhi lamanya waktu pemberian obat adalah banyaknya obat yang diberikan dan pengetahuan pasien mengenai obat dan dosis dari obat yang akan digunakan. Hasil penilaian jumlah obat yang diberikan kepada pasien dan pengetahuan pasien dapat dilihat pada Tabel 4.

**Pembahasan**

Pelayanan kefarmasian merupakan salah satu bentuk tanggung jawab yang harus dilakukan oleh seorang apoteker kepada pasien. Mutu/penampilan kerja dari suatu fasilitas kesehatan kepada pasiennya dapat diukur menggunakan indikator pasien. Penampilan kerja merupakan aktivitas pelayanan kefarmasian yang dapat dilakukan di fasilitas kesehatan masyarakat. Menurut Tommelein *et al.* (2014), program pelayanan kefarmasian yang dilakukan di suatu fasilitas kesehatan masyarakat terhadap pasien dengan suatu penyakit tertentu dapat memberikan efek peningkatan terhadap hasil terapi pasien.<sup>7</sup> Hanya saja, seringkali terdapat beberapa faktor yang menjadi penghambat dilakukannya praktik pelayanan ini. Menurut Mehralian *et al.* (2014), penghalang yang dapat memengaruhi praktik pelayanan kefarmasian adalah kurangnya kemampuan dari apoteker, serta regulasi dan lingkungan yang tidak sesuai.<sup>8</sup> Sarana fasilitas kesehatan yang ditinjau pada penelitian ini yaitu Apotek Pendidikan Unpad di Kota Bandung, Indonesia. Indikator yang digunakan sebagai penilaian menurut WHO antara lain rata-rata waktu konsultasi, rata-rata waktu pemberian obat, persen obat yang

**Tabel 2 Hasil Uji *Mann-Whitney* untuk *Patient Indicators* pada Resep Racikan dan Nonracikan**

	<i>Patient Indicators</i>				
	Rata-Rata Waktu Konsultasi	Rata-Rata Waktu Pemberian Obat	Obat yang Diserahkan (%)	Pelabelan Obat yang Benar	Pengetahuan Pasien akan Dosis
<i>Asymp. Sig. (2-tailed)</i>	0,870	0,000*	0,230	0,035*	0,208
Perbedaan signifikan	Tidak ada	Ada	Tidak ada	Ada	Tidak ada

\*terdapat perbedaan yang signifikan

**Tabel 3 Hasil Uji Mann-Whitney untuk Patient Indicators pada Resep Degeneratif dan Resep Nondegeneratif**

	<i>Patient Indicators</i>				
	Rata-Rata Waktu Konsultasi	Rata-Rata Waktu Pemberian Obat	Obat yang Diserahkan (%)	Pelabelan Obat yang Benar	Pengetahuan Pasien akan Dosis
<i>Asymp. Sig. (2-tailed)</i>	0,119	0,068	0,139	0,126	0,000*
Perbedaan signifikan	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Ada

\*terdapat perbedaan yang signifikan

dapat diserahkan, pelabelan yang benar, dan pengetahuan akan dosis. Perhitungan waktu menggunakan alat penghitung waktu (*timer*) dan dicatat langsung oleh tim peneliti.

Rata-rata waktu konsultasi adalah waktu yang diperlukan oleh apoteker untuk menyampaikan informasi kepada pasien. Rekomendasi rata-rata waktu konsultasi untuk penelitian ini adalah 60 detik.<sup>9</sup> Namun, dari hasil penelitian ini diperoleh hasil rata-rata waktu konsultasi yang melebihi waktu konsultasi yang telah direkomendasikan, yaitu 99,03 detik. Waktu konsultasi oleh apoteker bervariasi mulai dari 10 detik hingga 370 detik, bergantung pada banyaknya informasi mengenai obat yang harus disampaikan serta pemahaman pasien. Berdasarkan Permenkes Nomor 73, terdapat sejumlah informasi dasar yang harus diberikan pada saat menyampaikan informasi tentang obat,<sup>1</sup> sehingga waktu konsultasi yang kurang dari yang direkomendasikan dikhawatirkan dapat menyebabkan kurang tersampainya informasi dasar yang harus diterima oleh pasien.<sup>10</sup> Keterbatasan pemberian informasi obat dapat meningkatkan kesalahan dalam cara penggunaan obat dan menyebabkan efek terapi yang diinginkan tidak tercapai secara optimal. Selain banyaknya informasi dan tingkat pemahaman pasien, diduga waktu konsultasi juga dipengaruhi oleh resep pasien penyakit

degeneratif dan nondegeneratif, oleh sebab itu dilakukan analisis data menggunakan uji statistik *Mann-Whitney*.

Dari hasil uji statistik *Mann-Whitney* pada resep racikan dan nonracikan, diperoleh hasil yang tidak berbeda signifikan antara rata-rata waktu konseling pada pasien dengan resep racikan dan nonracikan (Tabel 2), bergitu pula dengan waktu konseling pasien dengan resep penyakit degeneratif dan nondegeneratif yang tidak berbeda secara signifikan (Tabel 3). Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa rata-rata waktu konsultasi tidak dipengaruhi oleh jenis resep racikan atau nonracikan serta jenis penyakit pasien.

Pasien-pasien dengan penyakit degeneratif memiliki waktu konseling yang lebih lama bila dibandingkan dengan pasien dengan penyakit nondegeneratif. Hal tersebut sejalan dengan terjadinya pergeseran peran apoteker yang semula adalah *retailer* menjadi *health care provider* yang berkontribusi pada pengelolaan penyakit pasien, khususnya pasien dengan penyakit kronik (degeneratif).<sup>11</sup> Apoteker juga merupakan ahli/tenaga kesehatan profesional terakhir yang dapat melakukan pemantauan terhadap pasien dalam proses penerimaan obat sehingga pasien perlu diberikan edukasi yang jelas, efisien dan mudah dipahami.

Rata-rata waktu pemberian obat adalah

**Tabel 4 Persentase Hasil Pemberian Obat dan Pengetahuan Pasien**

Pemberian Obat (Penyerahan Obat) (%)		Pengetahuan Pasien (%)	
Obat Diserahkan	Obat Tidak Diserahkan	Tahu Dosis	Tidak Tahu Dosis
97,18	2,82	17	83

waktu yang dibutuhkan oleh pasien dalam menerima obat. Indikator ini bertujuan untuk mengukur waktu rata-rata yang dibutuhkan oleh seorang personel atau petugas kesehatan seperti apoteker dalam menyiapkan obat-obat untuk pasien, yang dalam hal ini berhubungan dengan kinerja pelayanan yang diberikan. Berdasarkan Permenkes No. 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di apotek, lama waktu pelayanan resep di apotek adalah 15–30 menit.<sup>1</sup> Dari data hasil penelitian, diperoleh waktu pemberian obat sangat bervariasi (mulai dari 35 hingga 1137 detik) dengan rata-ratanya adalah 264 detik. Waktu pemberian obat yang bervariasi dapat dipengaruhi oleh perbedaan tenaga manusia, jumlah pasien yang perlu dilayani, pengaturan ruangan penyiapan obat, kemudahan akses pekerja terhadap material yang dibutuhkan (obat, kebutuhan peracikan), dan peralatan penunjang yang tersedia di apotek.<sup>11</sup> Selain itu, tingkat kesulitan suatu resep juga dapat memengaruhi waktu pemberian obat. Rata-rata waktu pemberian obat dipengaruhi jenis resep, yaitu resep racikan dan nonracikan serta resep pasien dengan penyakit degeneratif dan nondegeneratif. Hal ini sesuai dengan hasil statistik yang didapat, yaitu terdapat perbedaan yang signifikan pada waktu pemberian obat resep pasien dengan penyakit degeneratif dan nondegeneratif, juga terdapat perbedaan signifikan pada waktu pemberian obat resep racikan dan nonracikan, oleh karena itu dapat dikatakan waktu pemberian obat dipengaruhi oleh jenis resep yang diberikan pasien.

Selanjutnya, hasil statistik menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara rata-rata waktu pemberian obat pada resep racikan dan nonracikan, namun tidak ada perbedaan yang signifikan pada resep pasien dengan penyakit degeneratif dan nondegeneratif (Tabel 2 dan Tabel 3). Berdasarkan hasil tersebut, dapat dinyatakan bahwa rata-rata waktu pemberian obat dipengaruhi oleh jenis resep racikan atau nonracikan.

Tingkat pelayanan yang diberikan dapat memengaruhi kepuasan pelanggan dan juga pemahaman pasien mengenai informasi yang disampaikan. Waktu pemberian obat dan waktu konsultasi yang diberikan merupakan contoh gambaran dari tingkat pelayanan di suatu apotek. Waktu konsultasi dan pemberian obat yang lebih singkat dapat menyebabkan informasi mengenai obat yang disampaikan kepada pasien menjadi tidak adekuat, dan pasien mendapatkan kesempatan yang lebih kecil untuk memperoleh informasi mengenai pengobatan yang diterimanya.<sup>12</sup> Hanya saja, adanya pemisahan tugas seorang apoteker dari kegiatan teknis selama proses pemberian obat dapat meningkatkan waktu yang tersedia untuk berinteraksi dengan pasiennya. Waktu yang tersedia tersebut dapat dimanfaatkan untuk melakukan penilaian klinis terhadap resep obat dan meningkatkan hasil klinis pada pasien.<sup>13</sup>

Indikator obat yang dapat diserahkan memiliki tujuan untuk mengukur sejauh mana fasilitas kesehatan mampu menyediakan obat yang diresepkan. Dilihat dari hasil penelitian, persentase obat yang benar-benar diserahkan pada pasien di apotek sebesar 97,18%. Hal tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pengadaan obat di apotek telah sesuai dengan pola konsumsi masyarakat di sekitar apotek. Obat yang tidak terlayani adalah sebesar 2,82%, hal ini dapat disebabkan terjadinya kekosongan obat atau terdapat obat yang memang diresepkan untuk dibeli di sektor tertentu, atau terdapat obat dalam resep yang tidak dapat diserahkan karena di luar daftar perencanaan dan pengadaan obat di apotek.

Hasil statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara terpenuhinya obat-obat pasien dengan resep racikan atau nonracikan. Sama halnya pada resep pasien dengan penyakit degeneratif dan nondegeneratif, perbedaan yang didapatkan juga tidak signifikan. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa terpenuhinya obat pasien

tidak dipengaruhi oleh jenis resep racikan atau nonracikan serta jenis penyakit pasien.

Hasil persentase obat yang dilabeli dengan benar adalah sebesar 100%. Pelabelan yang benar memastikan bahwa obat yang diberikan pada pasien tepat dosis dan jarak atau waktu pemberian obat yang efektif. Menurut WHO (1993), komponen informasi minimal yang harus tertera di dalam label obat adalah: nama pasien, nama obat, tanggal obat diserahkan, dan cara/aturan penggunaan obat.<sup>6</sup> Informasi yang memadai merupakan hak seorang pasien, karena ketepatan pelabelan obat sangat erat kaitannya dengan jaminan keamanan pasien dalam konsumsi obat. Informasi dan pelabelan yang benar merupakan tanggung jawab dari semua tenaga kesehatan yang ada di apotek untuk menjamin keamanan penggunaan obat pasien.

Hasil statistik pelabelan obat yang benar, menunjukkan perbedaan yang signifikan pada pasien dengan resep racikan atau nonracikan, sedangkan pada resep pasien dengan penyakit degeneratif dan nondegeneratif didapatkan hasil perbedaan yang tidak signifikan, sehingga dapat dinyatakan bahwa pelabelan obat yang benar dipengaruhi oleh jenis resep racikan atau nonracikan. Perbedaan ini terjadi karena pada resep racikan yang merubah bentuk obat ke bentuk obat lain dan tercampur dengan obat lain perlu dituliskan dan dimengerti oleh pasien tentang *beyond use date* obat tersebut.

Berdasarkan hasil indikator pengetahuan pasien akan dosis (Tabel 4), diperoleh hasil penelitian persentasi pasien yang tahu akan dosis hanya 17,07% dan yang tidak tahu dosis yaitu sekitar 82,93%. Sebagian besar pasien yang tahu dosis adalah pasien BPJS yang merupakan pasien-pasien yang memang rutin mengonsumsi obat, serta pasien yang sebelumnya pernah mengonsumsi obat-obat yang diresepkan. Namun, berdasarkan hasil uji statistik pada resep pasien degeneratif dan nondegeneratif serta resep racikan dan nonracikan, diperoleh hasil perbedaan yang

signifikan pada pengetahuan pasien mengenai dosis dengan resep untuk pasien penyakit degeneratif dan nondegeneratif, sedangkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada resep racikan dan nonracikan. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa pasien yang tahu dosis dipengaruhi oleh jenis penyakit pasien.

Pengetahuan pasien mengenai obatnya merupakan indikator yang dapat digunakan untuk mengukur kualitas dari peresepan dan pemberian obat. Menurut penelitian Horvat dan Kos pada tahun 2015, 93–100% pasien telah familiar dengan informasi umum dan cara-cara penggunaan dari obat yang mereka dapatkan, tetapi hanya 16% yang mengetahui pertimbangan dari pemilihan obat tersebut, dan hanya 20% pasien yang mengetahui efek sampingnya.<sup>14</sup> Oleh karena itu, pengetahuan yang kurang mengenai regimen dosis dapat berakibat pada hasil terapi serta keamanan dari pengobatan tersebut. Hasil terapi yang diinginkan dapat saja tidak tercapai, bahkan dapat pula menyebabkan peningkatan risiko toksisitas. Pengetahuan akan regimen dosis ini sangat penting sebagai upaya menghindari terjadi overdosis atau mencegah efek samping yang tidak diinginkan oleh pasien.

Pengetahuan pasien akan obat juga sangat memengaruhi peningkatan kepatuhan dalam meminum obat. Menurut penelitian oleh Rahbi *et al.* (2014), hal penting yang ditemukan oleh apoteker dalam pemberian obat adalah masalah pada kepatuhan pasien.<sup>15</sup> Pengetahuan akan dosis dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya adalah kualitas konsultasi dan Pemberian Informasi Obat (PIO). Menurut hasil penelitian oleh Kovacevic *et al.* (2017) terhadap pasien geriatri dengan polifarmasi, sebanyak 75,5% pasien memahami bahwa tujuan utama dari dilakukan konsultasi pada pasien geriatri dengan polifarmasi yaitu untuk meningkatkan pemahaman pasien mengenai penggunaan obat. Selain itu, sebanyak 73,6% menyatakan bahwa mereka peduli dengan pengobatannya.<sup>16</sup> Oleh karena itu, seorang



apoteker harus memberikan informasi yang cukup dan tepat untuk menjamin efektivitas, keamanan, dan ketepatan penggunaan obat.

### Simpulan

Waktu konsultasi dengan apoteker di Apotek Pendidikan Unpad Bandung melebihi waktu konsultasi yang direkomendasikan (60 detik), dengan waktu konsultasi bervariasi mulai 10 hingga 370 detik. Hal ini dapat disebabkan oleh banyaknya informasi yang disampaikan, mengingat pengetahuan pasien mengenai obat hanya 17,07%. Pengetahuan pasien akan dosis obat dipengaruhi oleh jenis penyakit, yaitu penyakit degeneratif dan nondegeneratif. Waktu pemberian obat dan pelabelan obat yang benar dipengaruhi oleh jenis resep pasien yaitu resep racikan atau resep nonracikan, dan diharapkan apoteker dapat meningkatkan kecepatan waktu pelayanan sehingga pasien dapat menerima obat dengan tepat dan cepat. Pengetahuan pasien akan terapinya yang masih rendah diharapkan dapat meningkat dengan pemberian konseling.

### 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. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 73 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
2. Surahman EM, Husen IR. Konsep dasar pelayanan kefarmasian berbasis pelayanan kefarmasian. Bandung: Widya Padjadjaran; 2011.
3. World Health Organization. Promoting rational use of medicines: Core components. Geneva: Policy Perspectives on Medicines No. 5; 2002.
4. Nurjanah I, Maramis FRR, Engkeng S. Hubungan antara waktu tunggu pelayanan resep dengan kepuasan pasien di apotek pelengkap Kimia Farma BLU Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Pharmacon*. 2016;5(1):2302–493.
5. Karuniawati H, Hapsari IG, Arum M, Aurora AT, Wahyono NA. Evaluasi pelaksanaan standar pelayanan minimal (SPM) farmasi kategori lama waktu tunggu pelayanan resep pasien rawat jalan di RSUD Kota Salatiga. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2016;4(1):20–5.
6. World Health Organization How to investigate drug use in health facilities: Selected drug use indicators. Geneva: World Health Organization; 1993.
7. Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, Adriaens E, Van Bortel L, Christiaens T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOPEIA): A randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(5):756–66. doi: 10.1111/bcp.12242.
8. Mehralian G, Rangchian M, Javadi A, Peiravian F. Investigation on barriers to pelayanan kefarmasian in community pharmacies: A structural equation model. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(5):1087–94. doi: 10.1007/s11096-014-9998-6
9. El Mahalli AA, Akl OA, Al-Dawood SF, Al-Nehab AA, Al-Kubaish HA, Al-Saeed S, et al. WHO/INRUD patient care and facility-specific drug use indicators at primary health care centres in Eastern

- province, Saudi Arabia. *East Mediterr Health J.* 2012;18:1086–90.
10. Abdulah R, Barliana MI, Pradipta IS, Halimah E, Diantini A, Lestari K. Assessment of patient care indicators at community pharmacies in Bandung City, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2014;45(5):1196–201.
  11. Mossialos E, Courtin E, Naci H, Benrimoj S, Bouvy M, Farris K, et al. From “retailers” to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy.* 2015; 119(5):628–39. doi: 10.1016/j.healthpol.2015.02.007
  12. Bilal AI, Osman ED, Mulugeta A. Assessment of medicines use pattern using World Health Organization’s prescribing, patient care and health facility indicators in selected health facilities in eastern Ethiopia. *BMC Health Serv Res* 2016;16(1):144. doi: 10.1186/s12913-016-1414-6.
  13. Napier P, Norris P, Braund R. Could it be done safely? Pharmacists views on safety and clinical outcomes from the introduction of an advanced role for technicians. *Res Social Adm Pharm.* 2015; 11(6):814–23. doi: 10.1016/j.sapharm.2014.12.005.
  14. Horvat N, Kos M. Contribution of Slovenian community pharmacist counseling to patients’ knowledge about their prescription medicines: A cross-sectional study. *Croat Med J.* 2015;56(1): 41–9.
  15. Al Rahbi HA, Al-Sabri RM, Chitme HR Interventions by pharmacists in outpatient pharmaceutical care. *Saudi Pharm J.* 2014;22(2):101–6. doi: 10.1016/j.jsps.2013.04.001.
  16. Kovačević SV, Miljković B, Vučićević K, Čulafić M, Kovačević M, Golubović B, Jet al. Elderly polypharmacy patients’ needs and concerns regarding medication assessed using the structured patient-pharmacist consultation model. *Patient Educ Couns.* 2017;100(9):1714-1719. doi: 10.1016/j.pec.2017.05.001.