

Hubungan antara Obesitas, Konsumsi Tinggi Purin, dan Pengobatan terhadap Kadar Asam Urat dengan Penggunaan Allopurinol pada Pasien Hiperurisemia

EMA P. YUNITA¹, DINAR I. FITRIANA², ATMA GUNAWAN³

¹Departemen Farmasi Klinik, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, ²Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, ³Unit Hemodialisis, Departemen Penyakit Dalam, Divisi Nefrologi dan Hipertensi, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Abstrak

Hiperurisemia adalah kondisi ketika kadar asam urat dalam darah melebihi nilai normal. Terdapat banyak faktor yang memengaruhi peningkatan kadar asam urat, seperti obesitas, konsumsi tinggi purin, dan pengobatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara obesitas, konsumsi tinggi purin, dan pengobatan terhadap kadar asam urat dengan penggunaan allopurinol pada pasien hiperurisemia. Data diperoleh melalui rekam medis dan kuesioner dari RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, dan dengan studi potong melintang. Pengambilan sampel dilakukan selama satu bulan (April–Mei 2014). Data dianalisis secara deskriptif dan diuji hipotesis. Sampel penelitian ini adalah 45 pasien hiperurisemia yang memperoleh allopurinol sebagai terapinya selama satu bulan dan pasien dipilih dengan metode pengambilan sampel konsekutif. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan komparasi yang bermakna secara statistik antara kadar asam urat terhadap obesitas (0,193), konsumsi tinggi purin yaitu makanan laut (0,420), daging (0,469), jerohan (0,054), dan polong-polongan (0,398) juga pengobatan yaitu furosemid (0,631), aspirin dosis rendah (0,773), hidroklorotiazid (0,216), dan spironolakton (0,246). Selain itu, tidak pula terdapat korelasi yang bermakna secara statistik antara kadar asam urat terhadap obesitas (0,197), konsumsi tinggi purin yaitu makanan laut (0,426), daging (0,476), jerohan (0,053), dan polong-polongan (0,404) juga pengobatan yaitu furosemid (0,637), aspirin dosis rendah (0,776), hidroklorotiazid (0,220), dan spironolakton (0,250).

Kata kunci: Allopurinol, asam urat, penghambat xantin oksidase

Associations between Obesity, High Purine Consumptions, and Medications on Uric Acid Level with the Use of Allopurinol in Hyperuricemia Patients

Abstract

Hyperuricemia is a condition when the blood uric acid level exceeds the normal amount. There are many factors that can increase the uric acid level, such as obesity, high purine consumptions, and medications. The aim of this study was to determine the associations between obesity, high purine consumptions, and medications on uric acid level with the use of allopurinol in hyperuricemia patients. Data were collected through medical records and questionnaires from General Hospital of Dr. Saiful Anwar, Malang, and delivered within a cross-sectional study. Sampling was conducted for one month (April–May 2014). Data were analyzed descriptively and tested hypothetically. The samples of this study were 45 hyperuricemia patients who had gotten allopurinol as their therapy for a month and they were chosen by the consecutive sampling method. The results of this study showed that there were no statistically significant comparative association between uric acid level on obesity (0.193), high purine consumptions *i.e.* seafoods (0.420), meats (0.469), organ meats (0.054), and pods (0.398) also medications *i.e.* furosemide (0.631), low dose aspirin (0.773), hydrochlorotiazide (0.216), and spironolactone (0.246). In particular, there were no statistically significant correlations between uric acid level on obesity (0.197), high purine consumptions *i.e.* seafoods (0.426), meats (0.476), organ meats (0.053), and pods (0.404) also medicines *i.e.* furosemide (0.637), low dose aspirin (0.776), hydrochlorotiazide (0.220), and spironolactone (0.250).

Keywords: Allopurinol, uric acid, xanthin oxidase inhibitor

Korespondensi: Ema P. Yunita, M.Farm.Klin., Apt., Departemen Farmasi Klinik, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur 65145, Indonesia, *email:* emapristi@ub.ac.id

Naskah diterima: 13 Desember 2016, Diterima untuk diterbitkan: 4 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Hiperurisemia adalah kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas normal.¹ Nilai normal asam urat dalam 95% populasi adalah 0,18–0,42 mmol/L (3,0–7,0 mg/dL) untuk laki-laki dan 0,13–0,34 mmol/L (2,2–5,7 mg/dL) untuk wanita.² Kondisi hiperurisemia dapat disebabkan oleh dua faktor utama yaitu tingginya produksi kadar asam urat dalam tubuh akibat sintesis asam urat yang berlebihan dan penurunan ekskresi asam urat dalam tubulus distal ginjal.³ Kadar asam urat yang tinggi di dalam tubuh dapat disebabkan oleh konsumsi makanan mengandung purin secara berlebihan seperti daging, jerohan, kepiting, kerang, polong-polongan, dan keju. Penggunaan obat-obatan seperti diuretik, aspirin dosis rendah, pirazinamid, etambutol, dan siklosporin dapat menurunkan ekskresi asam urat.^{1,2,4} Penghambat xantin oksidase yaitu allopurinol secara luas digunakan untuk mengontrol kadar asam urat dan juga secara signifikan mampu menurunkan asam urat dalam serum darah. Selain itu, banyak klinisi meresepkan allopurinol untuk manajemen terapi jangka panjang dalam mengontrol asam urat pasien. Allopurinol merupakan terapi lini pertama sebagai agen terapi penurun asam urat (bukti klinik level A).⁵ Namun demikian, pemberian terapi farmakologi yaitu allopurinol ini dapat mengalami kegagalan dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah akibat konsumsi makanan kaya purin maupun penggunaan obat-obatan lain yang dapat memicu hiperurisemia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara obesitas, konsumsi tinggi purin, dan penggunaan obat-obatan terhadap kadar asam urat pada pasien hiperurisemia yang memperoleh terapi allopurinol. Penelitian ini dilakukan di Poli Rawat Jalan Ginjal Hipertensi, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia karena merupakan rumah sakit rujukan untuk pasien-pasien yang mengalami

masalah kesehatan terkait ginjal, dalam hal ini kondisi hiperurisemia, sehingga sesuai dengan kriteria inklusi subjek dalam penelitian ini.

Metode

Subjek penelitian ini yaitu 45 orang pasien hiperurisemia yang mendapatkan terapi allopurinol selama minimal satu bulan yang melakukan kontrol secara rutin di Instalasi Rawat Jalan Poli Ginjal Hipertensi, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Kota Malang. Pengambilan sampel penelitian ini dilakukan selama satu bulan dari bulan April hingga Mei 2014. Protokol penelitian telah memperoleh Surat Keterangan Kelaikan Etik nomor 184/EC/KEPK-S1-FARM/03/2014 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Lembar persetujuan partisipasi telah diperoleh dari seluruh subjek penelitian. Desain penelitian ini adalah analitik observasi dengan potong melintang. Penelitian ini menggunakan sebuah kuesioner yang terdiri dari 5 buah pertanyaan yang telah diuji validitasnya dengan hasil kelima pertanyaan dalam kuesioner memiliki nilai r hitung $>$ r tabel_(5%, 13) (0,51) yaitu status obesitas (0,65), konsumsi makanan laut (0,72), konsumsi daging (0,76), konsumsi jerohan (0,81), dan konsumsi polong-polongan (0,66), sehingga kelima pertanyaan tersebut dapat dinyatakan valid.

Kuesioner pada penelitian ini dilakukan uji reliabilitasnya menggunakan uji *Spearman* karena data yang digunakan merupakan data dengan skala biner. Nilai *Spearman* yang diperoleh sebesar 0,86 dimana nilai tersebut lebih besar dari r tabel_(5%, 8) (0,63) sehingga kuesioner ini dinyatakan reliabel. Pertanyaan-pertanyaan dalam kuesioner di penelitian ini berdasarkan hasil penelitian sebelumnya oleh Purwaningsih (2009) dengan modifikasi dari peneliti.⁶ Selain menggunakan alat bantu kuesioner, penelitian ini juga menggunakan data rekam medis untuk mengetahui obat-

obatan lain yang dapat meningkatkan kadar asam urat yang turut dikonsumsi oleh subjek penelitian.

Kriteria inklusi penelitian ini meliputi pasien yang berjenis kelamin laki-laki atau perempuan, telah terdiagnosis hiperurisemia dengan ataupun tanpa penyakit penyerta, dan pasien bersedia berpartisipasi dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusinya yaitu pasien yang memperoleh terapi allopurinol kurang dari satu bulan dan pasien hiperurisemia yang tidak memperoleh terapi allopurinol. Sampel ditentukan berdasarkan rumus besar sampel untuk penelitian observasional yaitu:⁷

$$n = \frac{(Z_{1/2\alpha})^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,5 \times 0,5}{(0,15)^2} = 42,7 \approx 43 \text{ pasien}$$

Besar sampel minimal yang diperlukan dalam penelitian ini adalah sebanyak 43 pasien.

Keterangan:

n = besar sampel;

$Z_{1/2\alpha}$ = kesalahan tipe-1 dengan tingkat kesalahan 5%;

p = populasi (digunakan nilai 0,5 untuk proporsi populasi yang tidak diketahui);

q = 1-p;

d = tingkat kesalahan pengambilan sampel.

Perbedaan kadar asam urat dalam darah terhadap status obesitas, kebiasaan konsumsi tinggi purin (makanan laut, daging, jeroan, polong-polongan), serta obat-obatan yang diminum (furosemid 40 mg, aspirin 80 mg, hidroklorotiazid 25 mg, spironolakton 25 mg) dianalisis dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*, sedangkan korelasi antara status obesitas, kebiasaan konsumsi tinggi purin, dan obat-obatan terhadap kadar asam urat dalam darah dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman*. Semua data dianalisis menggunakan

SPSS (versi SPSS 16). Tingkat signifikansi adalah jika besar $p < 0,05$. Parameter-parameter tersebut terhadap kadar asam urat diuji secara statistik karena parameter-parameter tersebut secara teori dapat memengaruhi kadar asam urat di dalam darah yaitu memicu kondisi hiperurisemia sehingga terapi allopurinol dapat menjadi tidak berefek.

Hasil

Sebanyak 45 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dalam penelitian ini dan telah memenuhi syarat minimal besar sampel yang diperlukan. Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Pasien dalam penelitian ini dapat dilihat sebarannya dari jenis kelamin, kelompok usia, indeks massa tubuh, dan obat-obatan yang digunakan yang secara teori dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah.

Dari hasil uji beda dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan (Tabel 2) pada semua pasien dengan gaya hidup tidak baik maupun penggunaan obat-obatan yang dapat memicu kondisi hiperurisemia maupun pasien dengan gaya hidup yang lebih baik. Gaya hidup yang tidak baik yang dimaksud di sini adalah gaya hidup yang dapat memicu kondisi hiperurisemia meliputi obesitas dan mengonsumsi makanan tinggi purin (makanan laut, daging, jeroan, dan polong-polongan) sedangkan obat-obatan yang dapat memicu kondisi hiperurisemia yaitu furosemid 40 mg, aspirin 80 mg, hidroklorotiazid 25 mg, dan spironolakton 25 mg. Nilai rerata dari kadar asam urat untuk seluruh kelompok perlakuan menunjukkan nilai di atas rentang normal yaitu lebih dari 7 mg/dL. Dari hasil analisis korelasi gaya hidup tidak baik dan konsumsi obat-obatan terhadap kadar asam urat menunjukkan tidak adanya korelasi yang signifikan dan kekuatan korelasinya juga semua menunjukkan lemah (Tabel 3). Namun

demikian, semakin besar indeks massa tubuh pasien, semakin banyaknya konsumsi daging, serta pada pasien yang mengonsumsi obat aspirin 80 mg, hidroklorotiazid 25 mg, dan spironolakton 25 mg maka kadar asam urat cenderung makin tinggi.

Pembahasan

Obesitas adalah salah satu sindrom metabolik yang berhubungan dengan hiperurisemia.⁸ Terdapat dua mekanisme yang mendasari terjadinya obesitas yang dikaitkan dengan kadar asam urat serum, yaitu produksi asam urat berlebih dan penurunan ekskresi asam urat.⁹ Pada penelitian ini, diperoleh bahwa rerata kadar asam urat pasien obesitas dan pasien dengan tanpa obesitas sama-sama melebihi rentang normal meskipun secara statistik tidak berbeda signifikan. Selain itu,

tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara kadar asam urat dengan status obesitas. Seluruh pasien dalam penelitian ini tetap menunjukkan kondisi hiperurisemia meskipun telah meminum allopurinol baik obesitas maupun tidak obesitas, disebabkan pasien memiliki penyakit penyerta yang dapat memicu kondisi hiperurisemia itu sendiri. Selain itu, pasien meminum obat-obat untuk mengontrol penyakit penyerta tersebut, tetapi obat-obat tersebut juga memiliki kontribusi memperberat kondisi hiperurisemia pasien. Akan tetapi, pasien disarankan untuk tetap mengontrol berat badannya secara efektif, sebab berdasarkan hasil penelitian Shiraishi dan Ume, derajat obesitas dapat meningkatkan kondisi hiperurisemia.⁹ Matsuura *et al.* (1998) melaporkan hubungan antara jenis obesitas dengan hiperurisemia, yaitu obesitas jenis lemak subkutan terutama berkaitan dengan

Tabel 1 Sebaran Data Pasien

Demografi	Jumlah	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	27	60,00
Perempuan	18	40,00
Total	45	100,00
Usia (Tahun)		
40–49	7	15,56
50–59	5	11,11
60–69	21	46,67
70–79	10	22,22
80–89	2	4,44
Total	45	100,00
Indeks Massa Tubuh*		
Berat badan di bawah normal	2	4,44
Berat badan normal	23	51,11
Berat badan berlebih	13	28,89
Obesitas	7	15,56
Total	45	100,00
Obat-obatan Lain yang Digunakan Pasien dan Dapat Memicu Hiperurisemia		
Furosemid 40 mg	17	56,67
Aspirin 80 mg	5	16,67
Hidroklorotiazid 25 mg	5	16,67
Spironolakton 25 mg	3	10,00
Total	30	100,00

*Klasifikasi Indeks Massa Tubuh berdasarkan *World Health Organization* (2006) yaitu berat badan di bawah normal (<18,50 kg/m²), berat badan normal (18,50–24,99 kg/m²), berat badan berlebih (≥25,00 kg/m²), obesitas (≥30,00 kg/m²)

Tabel 2 Uji *Mann-Whitney* untuk Menganalisis Perbedaan Kadar Asam Urat antara Status Obesitas, Konsumsi Tinggi Purin, dan Konsumsi Obat-obatan

Parameter	n	Median Kadar Asam Urat (mg/dL) (min–maks)	Rerata Kadar Asam Urat (mg/dL) ± SD	p
Obesitas				
Ya	7	6,5 (5,2–11,4)	7,28 ± 2,39	0,203
Tidak	38	8,0 (4,4–11,8)	8,47 ± 1,98	
Konsumsi Makanan Laut				
Ya	30	8,0 (4,4–11,8)	8,30 ± 1,90	0,420
Tidak	15	7,2 (5,5–12,3)	8,97 ± 2,05	
Konsumsi Daging				
Ya	29	7,5 (5,5–12,3)	8,10 ± 1,94	0,469
Tidak	16	8,5 (4,4–10,9)	8,55 ± 1,99	
Konsumsi Jerohan				
Ya	12	9,2 (6,1–12,3)	9,08 ± 1,86	0,054
Tidak	33	7,5 (4,4–11,8)	7,87 ± 1,89	
Konsumsi Polong-polongan				
Ya	38	7,9 (4,4–12,3)	8,24 ± 1,85	0,398
Tidak	7	7,0 (5,8–11,8)	10,30 ± 2,55	
Konsumsi Furosemid 40 mg				
Ya	17	8,0 (5,5–11,8)	8,42 ± 1,95	0,631
Tidak	28	7,8 (4,4–12,3)	8,05 ± 1,95	
Konsumsi Hidroklorotiazid 25 mg				
Ya	7	7,6 (4,4–9,1)	8,06 ± 1,67	0,216
Tidak	38	7,9 (5,5–12,3)	8,40 ± 1,93	
Konsumsi Spironolakton 25 mg				
Ya	3	6,5 (6,3–8,6)	7,13 ± 1,27	0,246
Tidak	42	7,9 (4,4–12,3)	8,27 ± 1,97	
Konsumsi Aspirin 80 mg				
Ya	5	8,0 (5,2–10,3)	7,76 ± 1,84	0,773
Tidak	40	7,8 (4,4–12,3)	8,25 ± 1,97	

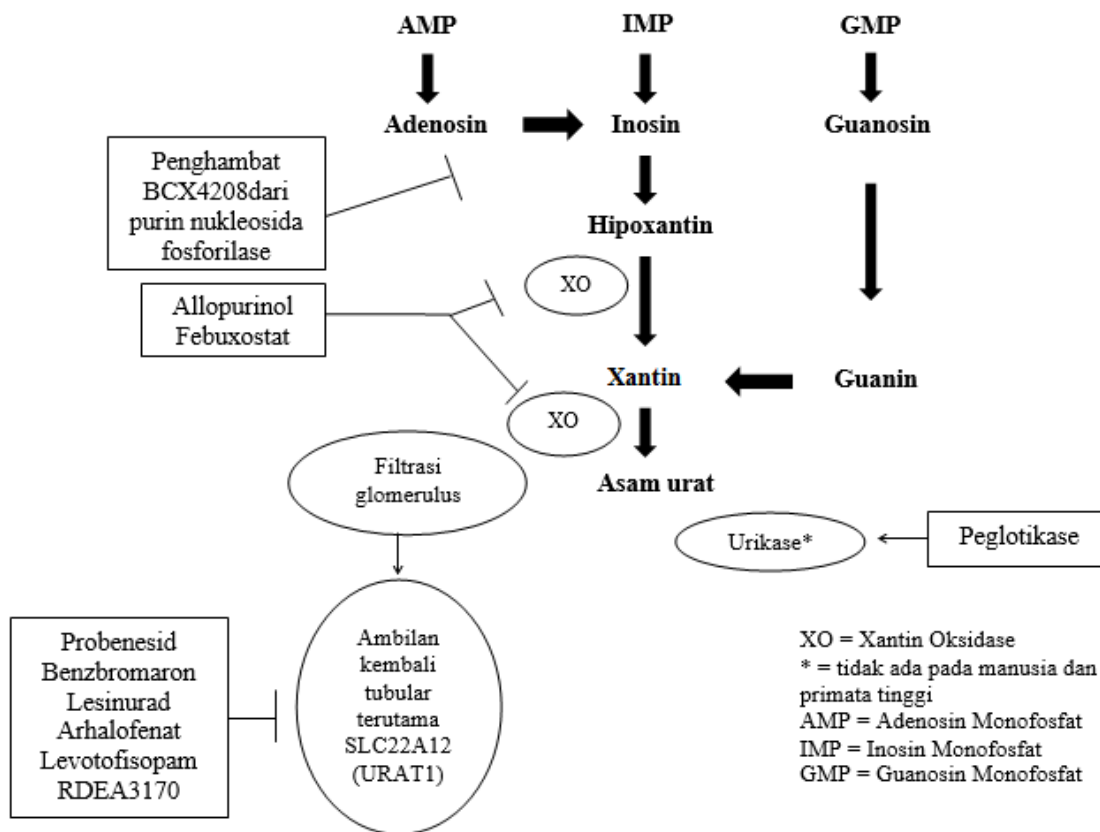
penurunan ekskresi asam urat sedangkan obesitas jenis lemak visceral terutama berkaitan dengan peningkatan produksi asam urat.¹⁰

Konsumsi makanan tinggi purin memicu tingginya kadar asam urat di dalam serum. Purin sebagai senyawa awal dihasilkannya asam urat berasal dari tiga sumber yang utama

yaitu diet tinggi purin, perubahan jaringan asam nukleat membentuk nukleotida purin, dan sintesis *de novo* dari basa purin. Pada kondisi normal, asam urat dapat menumpuk berlebihan jika produksi asam urat melebihi ekskresinya.¹ Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa yaitu

Tabel 3 Uji Korelasi *Spearman* untuk Menganalisis Korelasi antara Status Obesitas, Konsumsi Tinggi Purin, dan Konsumsi Obat-obatan terhadap Kadar Asam Urat

Parameter	r	p
Status Obesitas	0,196	0,197
Konsumsi Makanan Laut	-0,122	0,426
Konsumsi Daging	0,109	0,476
Konsumsi Jerohan	-0,290	0,053
Konsumsi Polong-polongan	-0,128	0,404
Konsumsi Furosemid 40 mg	-0,072	0,637
Konsumsi Aspirin 80 mg	0,044	0,776
Konsumsi Hidroklorotiazid 25 mg	0,187	0,220
Konsumsi Spironolakton 25 mg	0,175	0,250



Gambar 1 Skema Pembentukan Asam Urat¹²

fosforibosil pirofosfat (PRPP) yang diperoleh dari ribosa 5 fosfat yang disintesis dengan adenosin trifosfat (ATP). Pada reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosilamin. Reaksi tersebut dikatalisis oleh PRPP glutamil aminotransferase. Pada pasien pengidap hiperurisemia, sintesis PRPP akan dihambat oleh tiga nukleotida, yaitu inosin monofosfat (IMP), adenosin monofosfat (AMP), dan guanosin monofosfat (GMP). Ketiga nukleotida tersebut juga menghambat enzim pengkatalis PRPP. AMP mengalami deaminasi menjadi inosin kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanosin. Basa hipoxantin lalu terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh xantin oksidase menjadi xantin. Guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan xantin juga. Selanjutnya xantin akan diubah oleh xantin oksidase menjadi

asam urat (Gambar 1).¹¹

Orang yang mengonsumsi makanan kaya purin (meliputi makanan laut, jerohan, dan polong-polongan) setiap hari maka berisiko tinggi mengalami hiperurisemia.⁴ Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa semua partisipan yang mengonsumsi makanan yang kaya purin mengalami kondisi hiperurisemia meskipun minum allopurinol secara teratur. Kebiasaan konsumsi makan makanan yang kaya purin dalam penelitian ini tidak diukur berapa jumlah (gram) dalam sehari dan juga frekuensi konsumsinya dalam satu minggu, akan tetapi pada saat wawancara peneliti lebih menekankan kepada apakah pasien memiliki kebiasaan konsumsi makanan tersebut. Pasien dalam penelitian ini yang memiliki kebiasaan konsumsi makan makanan kaya purin tidak melakukan kontrol batasan maksimum untuk konsumsinya sehingga meskipun pasien

minum allopurinol secara rutin maka kadar asam urat serumnya tetap tidak terkontrol. Penelitian yang dilakukan di sebanyak lima kota di Cina menunjukkan korelasi antara konsumsi ikan dan kerang terhadap kejadian hiperurisemia ($p < 0,051$; $p < 0,010$). Choi dan NHANES III melaporkan risiko tinggi kejadian hiperurisemia akibat konsumsi tinggi daging.¹³ Yu *et al.* (2008) juga melaporkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan secara statistik antara konsumsi jerohan dengan kadar asam urat ($p = 0,027$).¹⁴ Hasil penelitian lain oleh Villegas *et al.* (2012) menunjukkan tidak ada korelasi antara konsumsi polong-polongan dan hiperurisemia.¹³ Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang ada maka pasien seharusnya mengontrol kadar asam uratnya tidak hanya dengan minum obat allopurinol, tetapi juga diimbangi dengan diet rendah purin karena kadar asam urat yang tinggi dalam tubuh dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal, meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, dan meningkatkan lama rawat inap di rumah sakit.¹⁵

Beberapa obat juga berkontribusi dalam meningkatkan kadar asam urat serum melalui penurunan ekskresi akibat adanya kompetisi antara asam urat dengan obat-obat tersebut di dalam tubulus ginjal.⁴ Agen diuretik memiliki mekanisme yang berbeda dalam menghambat ekskresi asam urat. Agen diuretik *loop* seperti furosemid akan meningkatkan reabsorpsi asam urat di dalam tubulus ginjal sehingga dapat menyebabkan hiperurisemia sebesar 40%. Diuretik *loop* memiliki kemampuan yang lebih besar dibanding agen thiazid lain seperti hidroklorotiazid dalam mengekskresi asam urat sedangkan spironolakton memiliki kemampuan lebih kecil dalam mengekskresi asam urat dibandingkan hidroklorotiazid.^{16,17} Pada penelitian ini, didapatkan hasil rerata kadar asam urat yang melebihi rentang normal pada pasien yang menggunakan obat-obatan diuretik yaitu furosemid, hidroklorotiazid, dan spironolakton. Obat lain yang juga dapat

memengaruhi kadar asam urat serum yaitu aspirin. Aspirin dosis rendah (80 mg) mampu menghambat ekskresi asam urat di dalam tubulus ginjal sehingga kadar asam urat serum akan meningkat.⁴ Pada penelitian ini, pasien yang mengonsumsi aspirin dengan dosis rendah mengalami kondisi hiperurisemia meskipun pasien telah minum allopurinol secara rutin. Kondisi belum terkontrolnya kadar asam urat pasien dalam penelitian ini meskipun telah minum allopurinol secara rutin bukan berarti bahwa allopurinolnya sudah tidak berefek. Hal tersebut juga dapat disebabkan karena pasien dalam penelitian ini memiliki penyakit penyerta yang secara langsung maupun tidak langsung juga dapat memengaruhi kerja ginjal sebagai organ utama pengekskresi asam urat dalam serum. Penyakit penyerta tersebut dapat berupa hipertensi, gagal ginjal kronis, gagal jantung, dislipidemia, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus nefropati, batu ginjal, dan juga *Benign Prostatic Hyperplasia* yang dapat berperan dalam meningkatkan kadar asam urat dalam serum.^{3,18} Keterbatasan dari penelitian ini adalah sulit untuk mendeteksi lama pasien dalam mengonsumsi obat-obat lain yang dapat memicu kondisi hiperurisemia karena banyaknya obat-obat yang diterima sehingga pasien tidak dapat mengingat satu per satu durasi pemakaian obat-obat lain yang digunakannya pada saat wawancara. Namun demikian, obat-obat yang dapat berkontribusi menjadi penyebab hiperurisemia ini diminim oleh pasien di sepanjang hidupnya selama tidak menimbulkan efek samping karena obat-obatan tersebut ditujukan untuk mengontrol penyakit gangguan metabolik yang kronis. Peneliti mendapatkan data obat-obatan lain yang dikonsumsi oleh pasien melalui data di rekam medis, sedangkan untuk kepatuhan pasien dalam meminum allopurinol dilihat berdasarkan jumlah tablet allopurinol yang tersisa saat pasien kontrol ke rumah sakit.

Dari hasil penelitian ini, disarankan agar pasien tidak hanya minum allopurinol secara

rutin, namun juga perlu memperbaiki gaya hidup dan mengontrol kondisi kesehatannya. Selain itu, pasien perlu mencegah penyakit penyertanya agar tidak berkembang semakin parah dan memperburuk fungsi ginjal. Apabila hal tersebut terjadi, tentu dapat berakibat pada semakin menurunnya kemampuan ginjal dalam mengekskresi asam urat serum.

Simpulan

Seluruh pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan antara obesitas, konsumsi tinggi purin, dan konsumsi obat-obatan pemicu hiperurisemia terhadap kadar asam urat meskipun pasien telah meminum allopurinol secara rutin.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada seluruh pasien yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Selain itu, penulis juga menyampaikan terima kasih khusus kepada perawat yang bertugas di Unit Hemodialisis, Departemen Penyakit Dalam, Divisi Ginjal dan Hipertensi, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia atas segala bantuan dan dukungannya sehingga penulis dapat lebih mudah dalam berinteraksi dengan subjek penelitian.

Pendanaan

Penelitian ini merupakan penelitian mandiri atau tidak didanai oleh sumber dana manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 7th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2008.
2. Greene RJ, Harris ND. *Pathology and therapeutics for pharmacists: A basis for clinical pharmacy practice*, 3rd Edition. London: Pharmaceutical Press; 2008.
3. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2008;300(8):924–32. doi: 10.1001/jama.300.8.924.
4. Lee M. *Basic skills in interpreting laboratory data*, 4th Edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc; 2009.
5. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh M, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431–46. doi: 10.1002/acr.21772
6. Purwaningsih T. Risk factors of hyperuricemia (case study at Kardinah hospital Tegal) (thesis). Semarang: Universitas Diponegoro; 2009.
7. Dahlan M. *Sample size and sampling*. Jakarta: Salemba Medika; 2010.
8. Chen L, Zhu W, Chen Z, Dai H, Ren J, Chen J, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007;8(8):593–8. doi: 10.1631/jzus.2007.B0593
9. Shiraishi H, Une H. The effect of the interaction between obesity and drinking on hyperuricemia in Japanese male office workers. *J Epidemiol*. 2009;19(1):12–6.

- doi: 10.2188/jea.JE20080016
10. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998;47(8):929–33.
 11. Nasrul E, Sofitri. Hyperuricemia in pre-diabetes. *Andalas J Health*. 2012; 1(2):86–91.
 12. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol*. 2013;14(164):1–9. doi: 10.1186/1471-2369-14-164
 13. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Xu WH, Cai H, Cai Q, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The shanghai men's health study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(5):409–16. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.012
 14. Yu KH, See LC, Huang YC, Yang CH, Sun JH. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37(4):243–50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.007
 15. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincon A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1388–93. doi: 10.2215/CJN.01580210
 16. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. 2011;123(1):3–6. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2511.
 17. Medscape app for Android, WebMD, LLC. Reuters Health Information. 2017.
 18. Bonakdaran S, Hami M, Shakeri MT. Hyperuricemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(1):21–4.

Analisis *Cost of Illness* Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung

Mally G. Sholih¹, Ahmad Muhtadi², Siti Saidah³

¹Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Indonesia, ²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia,

³Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan suatu penyakit progresif yang berdampak pada biaya yang dikeluarkan pasien selama mengidap penyakit ini. Penelitian ini dilakukan dari bulan Mei hingga Juni di salah satu rumah sakit di Bandung. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh perhitungan biaya kesakitan penggunaan insulin monoterapi dan kombinasi insulin-metformin pada pasien DM tipe 2 dengan menggunakan analisis *Cost of Illness* (COI). Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan pengambilan data secara retrospektif pada objek penelitian pasien rawat jalan dengan lama terapi selama 6 bulan pada tahun 2013. Komponen biaya yang diukur adalah biaya medik langsung (biaya kunjungan ke dokter, biaya obat, biaya komplikasi dan biaya pemeriksaan laboratorium) dan *human capital* (HC) seperti biaya tidak langsung non-medis (kehilangan pendapatan per hari). Hasil penelitian menunjukkan nilai COI selama 6 bulan terapi dengan insulin dan kombinasi insulin-metformin secara berurutan Rp661.063,59 dan Rp443.165,28. Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan terapi kombinasi insulin-metformin memiliki biaya kesakitan yang lebih rendah dibandingkan dengan terapi insulin tunggal dan secara statistik (*student t-test*) menunjukkan perbedaan yang signifikan $p=0,004$ ($p<0,05$).

Kata kunci: COI, diabetes melitus tipe 2, insulin, kombinasi insulin-metformin

Cost of Illness Analysis of Insulin and Insulin-Metformin Combination Usage towards Diabetes Mellitus Type 2 Patients at Hospital in Bandung

Abstract

Diabetes mellitus (DM) type 2 is a progressive disease that impact on the patients incurred costs during the illness. This study was conducted on May to June at one of hospital in Bandung. This study aimed to obtain cost of illness calculation of insulin monotherapy and insulin-metformin combination in patients with type 2 diabetes using Cost of Illness analysis (COI). This study used cross-sectional method with retrospective data collection on outpatients with 6 months therapy period in 2013. The cost of the measured components are direct medical costs (the cost of doctor visits, medicine costs, costs of complications and the cost of laboratories test) and human capital (HC) such as indirect non-medical costs (lost revenue per day). The results show the value of COI in the six months treatment of insulin and insulin-metformin combination sequentially 661,063.59 IDR and 443,165.28 IDR. This study shows that the use of combination therapy of insulin-metformin has lower cost of illness compared with insulin monotherapy and statistically (*student t-test*) showed significant differences $p=0.004$ ($p<0.05$).

Keywords: COI, diabetes mellitus type 2, insulin, insulin-metformin combination

Korespondensi: Mally G. Sholih, M.Farm., Apt., Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat 41361, Indonesia, *email:* mally.ghinan.sholih@gmail.com

Naskah diterima: 19 Oktober 2016, **Diterima untuk diterbitkan:** 16 November 2017, **Diterbitkan:** 1 Maret 2018

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan suatu penyakit progresif dengan karakteristik penurunan fungsi sel β pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya sekresi insulin, dan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin yang ditandai gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. DM ditandai peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) melebihi 90–100 mg/mL saat pagi hari.^{1,2} Prevalensi DM di seluruh dunia berkisar 180 juta jiwa dan pada tahun 2030 diperkirakan akan berkembang sebanyak melebihi dua kali lipatnya. *World Health Organization* (WHO) memprediksi akan terjadi kenaikan jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan terdapat sebanyak 194 juta penduduk pada tahun 2030 yang berusia di atas 20 tahun, dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), diperkirakan terdapat sebanyak 12 juta penderita diabetes di daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural. Berdasarkan data dinas kesehatan Bandung, prevalensi penyakit DM tipe 2 mengalami peningkatan khususnya di daerah perkotaan.¹

Data-data tersebut menunjukkan bahwa jumlah penderita DM di Indonesia sangat besar dan menyebabkan peningkatan beban biaya pengobatan serta penurunan kualitas SDM, oleh karena itu sangat diperlukan suatu peran tenaga kesehatan dalam memberikan terapi dengan biaya yang murah dan hasil terapi yang optimal. DM tipe 2 berhubungan secara substansial dengan morbiditas dan mortalitas sehingga dalam perkembangannya akan menimbulkan penyakit mikrovaskular dan makrovaskular.³ Peningkatan konsumsi makanan dan gaya hidup merupakan faktor penghambat pencapaian target terapi DM tipe 2. Kegagalan terapi DM tipe 2 menggunakan obat diabetes oral akan mengarah kepada

komplikasi DM tipe 2 yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kadar HbA1C $>7\%$, sehingga pasien DM tipe 2 yang memiliki kontrol glukosa darah yang buruk (HbA1c $>7\%$) dengan penggunaan obat antidiabetes oral perlu dipertimbangkan untuk diberikan penambahan insulin sebagai terapi kombinasi dengan obat oral atau insulin tunggal. Insulin yang diberikan lebih dini menunjukkan hasil klinis yang lebih baik, hal ini diperlihatkan oleh perbaikan fungsi sel β pankreas.^{1,4,5,6}

Pemberian insulin menggunakan rejimen dua kali suntikan dalam sehari dengan insulin campuran/kombinasi yang diberikan sebelum makan pagi dan sebelum makan malam. Cara pemberian lain yaitu satu kali sehari dengan insulin basal yang diberikan pada malam hari dengan kombinasi dengan metformin di siang hari.^{7,8,9} Rejimen kombinasi dari insulin sebelum tidur dengan obat antidiabetes oral seperti metformin pada siang hari terbukti berhasil diterapkan pada banyak pasien DM tipe 2.^{1,7}

Berdasarkan pendekatan persepsi Asuransi Kesehatan (ASKES), harga insulin paling murah yaitu Rp102.000,00, metformin 500 mg Rp125,00 per tablet, dan metformin 850 mg Rp230,00 per tablet. Rejimen insulin yang dipakai untuk terapi insulin monoterapi adalah insulin basal dan prandial, sedangkan rejimen kombinasi dari insulin dan metformin umumnya adalah insulin basal, akan tetapi jika kadar glukosa tidak terkontrol dapat diberikan insulin prandial. Untuk memenuhi kebutuhan insulin basal, digunakan insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*) atau kerja panjang (*long-acting insulin*), sementara itu, untuk memenuhi kebutuhan insulin prandial (setelah makan) digunakan insulin kerja cepat (*regular/short-acting insulin*) atau insulin kerja sangat cepat (*rapid* atau *ultra-rapid acting insulin*). Idealnya, terapi insulin diberikan sebanyak satu kali untuk kebutuhan basal dan tiga kali insulin prandial untuk kebutuhan setelah makan.

Namun demikian, terapi insulin yang diberikan dapat divariasikan sesuai dengan kenyamanan penderita selama terapi insulin dapat memenuhi kebutuhan fisiologis. Dosis pemakaian metformin yaitu 500 mg–850 mg sebanyak 2–3 kali/hari sesuai dengan kondisi pasien.^{1,2,7}

Berdasarkan uraian di atas, penyakit DM 2 merupakan penyakit yang progresif yang akan berdampak pada biaya yang dikeluarkan pasien selama mengidap penyakit DM tipe 2. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis biaya kesakitan dan biaya kehilangan produktivitas pada pasien DM 2 dengan penggunaan terapi insulin maupun pasien yang menggunakan kombinasi insulin-metformin. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh perhitungan biaya kesakitan dari penggunaan insulin monoterapi dan kombinasi insulin-metformin pada pasien DM tipe 2 menggunakan analisis biaya kesakitan (*Cost Of Illness/COI*).

Metode

Penelitian ini dilakukan di salah satu rumah sakit di kota Bandung dengan nomor etik LB.02.01/CO2/672/V/014. Metode penelitian yang digunakan yaitu *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif pada data rekam medis pasien rawat jalan dengan lama terapi 6 bulan pada tahun 2013. Lama terapi berdasarkan pada pemeriksaan HbA1C yang dilakukan tiap 3–6 bulan. Objek dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien DM tipe 2 yang berobat secara rutin setiap bulan dengan lama terapi 6 bulan di Poliklinik Endokrinologi salah satu rumah sakit di kota Bandung selama tahun 2013 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi adalah data rekam medis pasien rawat jalan terdiagnosis DM tipe 2, mendapatkan pengobatan insulin, kombinasi metformin-insulin, berusia >18–50 tahun, kadar HbA1c >7%, kadar GDP >130 mg/dL, dan rutin melakukan pengecekan kadar HbA1c

setiap 6 bulan sekali. Kriteria eksklusi adalah data rekam medis pasien yang mendapatkan pengobatan antidiabetes selain insulin dan kombinasi insulin-metformin, pasien dengan gangguan fungsi ginjal, dan pasien dengan gangguan fungsi hati. Data penelitian adalah data rekam medis yang diperoleh dari Bagian Rekam Medik dan Poli Endokrinologi di rumah sakit tempat penelitian berlangsung. Data karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin dan nomor rekam medik. Data biaya medik langsung meliputi biaya kunjungan ke dokter, biaya pemeriksaan laboratorium, biaya penggunaan obat insulin dan kombinasi metformin-insulin (nama, dosis, frekuensi), sedangkan biaya tidak langsung non-medis merupakan besar potensial pendapatan yang hilang (produktivitas kerja) per hari setiap kali pasien melakukan kunjungan ke rumah sakit. Harga obat diperoleh dari formularium Daftar Harga Plafon Obat (DHPO) rumah sakit, sedangkan biaya laboratorium dan alat kesehatan diperoleh dari data keuangan rumah sakit. Biaya komplikasi adalah biaya pengobatan yang dikeluarkan oleh pasien untuk mengatasi penyakit atau keluhan akibat diabetes.

Penghitungan COI menggunakan biaya dari total medis langsung (*direct cost*) dan biaya tidak langsung non-medis (*indirect non-medical cost*). Biaya tidak langsung diperoleh dengan pendekatan *human capital* (HC) yang merupakan suatu perhitungan angka produktivitas yang hilang selama pasien menderita DM tipe 2 per periode tertentu.¹⁰ Hasil perhitungan COI dianalisis menggunakan *student t-test* dengan tingkat kepercayaan 95% untuk menilai perbedaan yang bermakna antara kelompok insulin dan kombinasi insulin metformin.

Hasil

Hasil penelitian berdasarkan karakteristik populasi pasien DM tipe 2 rawat jalan tahun

Tabel 1 Total Biaya Terapi Rata-Rata Per Bulan

Jenis Biaya Rata-Rata/Orang	Insulin	Insulin-Metformin
Biaya Kunjungan	Rp 29.656,86	Rp 10.049,02
Biaya Antidiabetika	Rp 37.300,00	Rp 50.750,00
Biaya Komplikasi	Rp 9.176,47	Rp 1.054,41
Biaya Laboratorium	Rp 159.539,22	Rp 60.637,25
Biaya Total Terapi	Rp 571.372,55	Rp 122.490,69

2013 yaitu berjumlah 573 pasien, namun data yang dapat ditelusuri sebanyak 417 pasien. Sebanyak 260 pasien di antaranya mendapat obat DM selain insulin dan kombinasi insulin-metformin. Banyaknya rekam medik yang sesuai dengan kriteria yaitu 157 data rekam medik pasien. Terdapat sebanyak 139 kelompok yang menggunakan insulin dan 18 kelompok yang menggunakan kombinasi insulin-metformin.

Biaya medik langsung adalah biaya yang dikeluarkan oleh pasien DM tipe 2 selama pasien itu terapi rawat jalan selama 6 bulan terapi, yaitu dari awal terapi hingga bulan ke-6. Biaya medik langsung yang diperoleh dari biaya kunjungan ke dokter, biaya obat, biaya komplikasi, dan biaya pemeriksaan laboratorium dapat dilihat pada Tabel 1. Biaya kunjungan pasien ke klinik merupakan biaya langsung yang dikeluarkan pasien untuk biaya administrasi dan periksa dokter setiap bulannya, yaitu sebesar Rp25.000,00 untuk setiap kali kunjungan. Biaya obat adalah biaya langsung yang dikeluarkan oleh pasien untuk mengatasi diabetes melitus, yaitu insulin atau kombinasi insulin-metformin. Pada terapi insulin, biaya obat antidiabetik mendominasi biaya pengobatan DM tipe 2, yaitu sebesar Rp373.000,00 per bulan dengan persentase

65,28%, sedangkan untuk terapi kombinasi insulin-metformin yaitu sebesar Rp50.750,00 per bulan dengan persentase 41,43%. Dosis pemberian terapi insulin tunggal jauh lebih besar daripada kombinasi insulin-metformin, sehingga total biaya rata-rata per bulan yang dikeluarkan pada pemberian insulin tunggal jauh lebih besar.

Biaya komplikasi terapi insulin yang lebih besar dibandingkan dengan kombinasi insulin-metformin menyebabkan timbulnya potensi pengeluaran biaya yang lebih besar dibandingkan kombinasi insulin-metformin. Komplikasi yang terjadi adalah neuropati, hipertensi, *coronary artery disese* (CAD), dan dislipidemia. Biaya komplikasi pada terapi insulin dan kombinasi insulin-metformin berturut-turut Rp9.176,47 dan Rp1.053,92. Jenis komplikasi yang paling banyak adalah hipertensi pada kelompok terapi insulin dan dislipidemia pada kelompok terapi kombinasi insulin-metformin (dapat dilihat pada Tabel 2). Biaya pemeriksaan laboratorium adalah biaya langsung yang dikeluarkan oleh pasien untuk mengevaluasi hasil terapi yang terdiri atas pemeriksaan kadar Gula Darah Puasa (GDP), Gula Darah 2 Jam PP (GD2PP), HbA1C, biaya pemeriksaan lipid (kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low*

Tabel 2 Biaya Komplikasi Rata-Rata Per Bulan

Jenis Komplikasi	Biaya Komplikasi	
	Insulin	Insulin-Metformin
Neuropati	Rp 488,24	Rp 0,00
Hipertensi	Rp 5.564,71	Rp 171,57
CAD	Rp 1.182,35	Rp 0,00
Dislipidemia	Rp 1.941,18	Rp 882,35
Total	Rp 9.176,47	Rp 1.053,92

Tabel 3 Biaya Laboratorium Rata-Rata Per Bulan

Data Lab	Insulin	Kombinasi Insulin-Metformin
Gula Darah Puasa (GDP)	Rp 143.529,00	Rp 136.667,00
Gula Darah 2 Jam PP (GD2PP)	Rp 140.000,00	Rp 136.667,00
Hemoglobin A1C (HbA1C)	Rp 300.000,00	Rp 325.000,00
<i>Creatinin</i> (Cr)	Rp 44.118,00	Rp 50.000,00
Ureum (Ur)	Rp 27.941,00	Rp 41.667,00
Kolesterol	Rp 44.118,00	Rp 37.500,00
<i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	Rp 36.471,00	Rp 31.000,00
<i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL)	Rp 25.294,00	Rp 21.500,00
<i>Trigliseride</i> (TG)	Rp 44.118,00	Rp 37.500,00
Urea	Rp 7.765,00	0
Urin	Rp 82.353,00	Rp 166.667,00
Albumin	Rp 1.471,00	0
<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT)	Rp 6.588,00	Rp 23.333,00
<i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i> (SGPT)	Rp 6.588,00	Rp 23.333,00
Protein total	Rp 1.471,00	0
Lainnya	Rp 45.412,00	0
Total	Rp 957.235,00	Rp 1.030.833,00

Density Lipoprotein (LDL) dan trigliserida), biaya pemeriksaan kadar kreatinin, urin rutin, ureum dan pemeriksaan laboratorium lainnya (dapat dilihat pada Tabel 3).

Biaya tidak langsung diperoleh dari hilangnya produktivitas/pendapatan pasien yang dihitung berdasarkan banyaknya hari kunjungan selama pasien berobat jalan di Poliklinik Endokrinologi. Rumah sakit tempat dilaksanakannya penelitian ini merupakan rumah sakit rujukan di Jawa Barat sehingga upah minimum diambil berdasarkan upah minimum provinsi Jawa Barat. Dikarenakan ketersediaan data mengenai upah minimum kota Bandung tahun 2013 di Badan Pusat

Statistika (BPS) terbatas/tidak tersedia, maka kehilangan pendapatan dihitung berdasarkan upah/gaji/pendapatan per bulan dari buruh/karyawan/pegawai provinsi Jawa Barat yang diperoleh dari Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2013, dan diperoleh rata-rata upah/gaji/pendapatan buruh/karyawan/pegawai per bulan provinsi Jawa Barat tahun 2013 sebesar Rp1.663.361,00 per orang. Hasil penelitian menunjukkan pasien melakukan rata-rata 7 hari kunjungan ke Poliklinik Endokrinologi selama 6 bulan terapi (hal ini didasarkan pada *gold standard* HbA1C yang dilakukan tiap 6 bulan), sehingga diperoleh potensi kehilangan pendapatan per hari-nya yaitu Rp538.146,22

Tabel 4 Perbandingan COI Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin Selama 6 Bulan

Jenis Biaya (Rata-rata/orang)	Insulin (n=17)	Insulin-Metformin (n=6)	Nilai p <i>Sig. one tailed</i> ($\alpha=0,05$)
Biaya Langsung			
Biaya Kunjungan	Rp 177.941,18	Rp 170.833,33	
Biaya Obat	Rp 2.238.000,00	Rp 862.750,00*	
Biaya Komplikasi	Rp 55.058,82	Rp 17.925,00	
Biaya Laboratorium	Rp 957.235,29	Rp 1.030.833,33	
Total Biaya Langsung	Rp 3.428.235,29	Rp 2.082.341,67*	
Biaya Tidak Langsung			
Kehilangan Pendapatan	Rp 538.146,22	Rp 516.650,02	
Biaya Kesakitan (COI)	Rp 3.966.381,51	Rp 2.598.991,69*	0,004

Keterangan: uji t bermakna bila $p < 0,05$, * menunjukkan bermakna

Tabel 5 Analisis Biaya Kesakitan (Cost Of Illness/COI) pada Terapi Insulin

Pasien Terapi Insulin	Banyak Kunjungan		Biaya Langsung (Rp)				Jumlah (Rp)	Biaya Tidak Langsung (Rp)	COI (Rp)
	Kunjungan	Banyak Kunjungan	Kunjungan	Obat	Komplikasi	Laboratorium			
1	6	150.000	2.040.000	0	615.000	2.805.000	453.643,92	3.258.643,92	
2	6	150.000	4.386.000	766.800	1888.000	7.190.800	453.643,92	7.644.443,92	
3	8	200.000	2.142.000	30.000	1.684.000	4.056.000	604.858,56	4.660.858,56	
4	6	150.000	2.652.000	13.800	2.164.000	4.979.800	453.643,92	5.433.443,92	
5	6	150.000	1.224.000	0	732.500	2.106.500	453.643,92	2.560.143,92	
6	9	225.000	3.162.000	29.400	1.037.500	4.453.900	680.465,88	5.134.365,88	
7	10	250.000	3.978.000	0	902.500	5.130.500	756.073,20	5.885.773,20	
8	7	175.000	1.734.000	21.600	630.000	2.560.600	529.251,24	3.089.851,24	
9	6	150.000	2.754.000	0	665.000	3.569.000	453.643,92	4.022.643,92	
10	9	225.000	1.836.000	12.000	862.500	2.935.500	680.465,88	3.615.965,88	
11	6	150.000	2.448.000	0	648.000	3.246.000	453.643,92	3.699.643,92	
12	6	150.000	612.000	6.000	657.500	1.425.500	453.643,92	1.879.143,92	
13	6	150.000	1.326.000	6.000	125.500	1.607.500	453.643,92	2.061.143,92	
14	8	200.000	1.836.000	18.000	1.468.000	3.522.000	604.858,56	4.126.858,56	
15	8	200.000	1.734.000	25.200	855.500	2.814.700	604.858,56	3.419.558,56	
16	8	200.000	918.000	7.200	797.500	1.922.700	604.858,56	2.527.558,56	
17	6	150.000	3.264.000	0	540.000	3.954.000	453.643,92	4.407.643,92	
Jumlah	121	3.025.000	3.8046.000	936.000	16.273.000	58.280.000	9.148.485,72	67.428.485,72	
Rata-rata	7	177.941,18	2.238.000	55.058,82	957.235,29	3.428.235,29	538.146,22	3.966.381,51	

Tabel 6 Analisis Biaya Kesakitan (Cost Of Illness/COI) pada Terapi Kombinasi Insulin-Metformin

Pasien Terapi Kombinasi Insulin-Metformin	Banyak Kunjungan		Biaya Langsung (Rp)				Jumlah (Rp)	Biaya Tidak Langsung (Rp)	COI (Rp)
	Kunjungan	Banyak Kunjungan	Kunjungan	Obat	Komplikasi	Laboratorium			
1	6	150.000	1.291.500	0	1.285.500	2.727.000	453.643,92	3.180.643,92	
2	7	175.000	1.212.000	17.550	730.000	2.134.550	529.251,24	2.663.801,24	
3	7	175.000	679.500	36.000	1.363.500	2.254.000	529.251,24	2.783.251,24	
4	6	150.000	657.000	18.000	723.500	1.548.500	453.643,92	2.002.143,92	
5	8	200.000	679.500	0	1.047.500	1.927.000	604.858,56	2.531.858,56	
6	7	175.000	657.000	36.000	1.035.000	1.903.000	529.251,24	2.432.251,24	
Jumlah	41	1.025.000	5.176.500	107.550	6.185.000	12.494.050	3.099.900,12	15.593.950,12	
Rata-rata	7	170.833,33	862.750	17.925	1.030.833,33	2.082.341,67	516.650,02	2.598.991,69	

pada terapi insulin dan Rp516.650,02 untuk terapi kombinasi insulin-metformin. Nilai COI selama terapi 6 bulan pada terapi insulin Rp3.966.381,51 (Rp661.063,59/bulan) dan Rp2.598.991,69 (Rp433.165,28/bulan) pada terapi kombinasi insulin-metformin sehingga biaya kesakitan terapi kombinasi insulin dan metformin lebih kecil dibandingkan dengan terapi insulin (dapat dilihat pada Tabel 4). Dari kedua komponen biaya tersebut, secara statistik data berdistribusi normal sehingga pengolahan data menggunakan *student t-test* dan tingkat kepercayaan 95% dengan *software* SPSS 15.0. Diperoleh nilai biaya kesakitan kedua terapi tersebut memiliki perbedaan yang signifikan yaitu *one tailed* $p=0,004$ (nilai signifikansi $p<0,05$). Berdasarkan data di atas, maka biaya kesakitan terapi kombinasi insulin-metformin secara signifikan lebih kecil bila dibandingkan dengan terapi insulin. Uraian biaya yang dikeluarkan pasien selama menggunakan obat insulin dan kombinasi insulin-metformin selama 6 bulan terapi dapat dilihat pada Tabel 5 dan Tabel 6.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian di atas, biaya antidiabetik mendominasi biaya pengobatan DM tipe 2 dengan persentase sebesar 65,28%, sedangkan untuk terapi kombinasi insulin dan metformin dengan persentase 41,43% (dapat dilihat pada Tabel 1). Perbedaan biaya pada kedua kelompok tersebut dikarenakan pasien pengguna insulin memperoleh dosis insulin lebih tinggi dan penggunaan insulin lebih dari satu (basal dan prandial), sehingga biaya yang dikeluarkan menjadi jauh lebih tinggi dibandingkan kombinasi insulin-metformin karena insulin yang digunakan adalah insulin prandial.

Penelitian oleh Pimadhamanti *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa komplikasi terbesar pada pasien DM tipe 2 kelompok terapi insulin maupun kombinasi insulin-metformin adalah

hipertensi yang menghabiskan biaya rata-rata perbulan Rp81.305 dan Rp79.580, sedangkan penurunan kadar GDP pada kelompok terapi insulin dan kombinasi insulin berurutan adalah 25,05% dan 1,03%. Penurunan kadar HbA1c kelompok terapi insulin dan terapi kombinasi insulin berurutan adalah 6,21% dan 1,87%.² Penelitian Sherwin dkk. (2009) menunjukkan, terapi kombinasi insulin-metformin memiliki *cost analysis* yang lebih murah yaitu \$3.20 bila dibandingkan dengan terapi kombinasi obat oral diabetes yaitu \$10,40, sedangkan yang mencapai target HbA1C <7% adalah kombinasi insulin-metformin 32%.¹¹ Dari segi efektivitas terhadap penurunan HbA1C, kombinasi insulin-metformin juga lebih baik dibandingkan dengan insulin tunggal, hal ini sesuai dengan penelitian oleh Galani *et al.*, (2011) yang menunjukkan bahwa penggunaan terapi kombinasi insulin-metformin dapat menurunkan HbA1C sebesar 35,4% bila dibandingkan terapi insulin saja. Penelitian oleh Michael dkk. (2007) juga menunjukkan penurunan glukosa darah 20% dan HbA1C 1–2% secara signifikan oleh kelompok terapi kombinasi insulin-metformin dibandingkan insulin monoterapi. Hal tersebut memperkuat hasil penelitian ini, yang menunjukkan bahwa efektivitas penurunan kadar glukosa maupun efektivitas biaya yang dikeluarkan untuk DM tipe 2 kontrol glukosa buruk (HbA1c >7%) dan disertai dengan komplikasi, sehingga disimpulkan kombinasi insulin-metformin lebih tepat dibandingkan insulin monoterapi. Dengan demikian, biaya kesakitan dengan menggunakan kombinasi insulin metformin lebih rendah dibandingkan dengan insulin monoterapi.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif sedikit sehingga diperlukan penambahan populasi beberapa tahun ke depan, atau penambahan sampel yang representatif. Selain itu, penelitian ini juga tidak representatif bila dilakukan di rumah sakit yang menerapkan BPJS. Namun,

penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan kepada pemerintah daerah terkait formularium rumah sakit terhadap persepsian oleh praktisi kesehatan dalam pertimbangan pemilihan obat DM tipe 2 baik ditinjau dari segi efektivitas maupun biaya.

Simpulan

Berdasarkan analisis biaya kesakitan (*Cost of Illness/COI*) selama 6 bulan, diperoleh biaya terapi insulin sebesar Rp3.966.381,51 dan biaya terapi kombinasi insulin-metformin sebesar Rp2.598.991,69. Penggunaan terapi kombinasi insulin-metformin memiliki biaya kesakitan lebih rendah dibandingkan terapi insulin pada pasien DM tipe 2 dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih atas partisipasi dan bantuan seluruh staf kesehatan di salah satu Rumah Sakit Umum di Bandung, khususnya bagian Poli Endokrinologi, serta Universitas Negeri Singaperbangsa Karawang.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Practical guide: Insulin therapy on type 2 diabetes mellitus. Jakarta: PB Perkeni; 2006.
2. Primadimanti A, Andayani TM. Cost-effectiveness analysis of insulin and insulin-metformin combination use in type 2 diabetes mellitus patients. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2009;4(3):146–55.
3. González JC, Walker JH, Einarson TR. Cost-of illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(1):55–63.
4. Sudoyo AW, Setiati S, Alwi I, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Internal medicine textbook, 5th Edition, Volume 2. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
5. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361 :1736–47. doi: 10.1056/NEJMoa0905479
6. Helena WR, Paul SJ, Zachary TB, Daniel Einhorn, Alan JG, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: An algorithm for glycemic control. *American Association of Clinical Endocrinology*. 2009;15(6):540–59. doi: /10.4158/EP.15.6.540
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193–203. doi: 10.2337/dc08-9025.
8. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Nielsen BB, Hansen BV, Pedersen O, et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *BMJ*.

- 2009;339:b4324. doi: 10.1136/bmj.b4324
9. Hamaty M. Insulin treatment for type 2 diabetes: When to start, which to use. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(5):332–42. doi: 10.3949/ccjm.78a.10051.
 10. Sinuraya RK, Destiani DP, Abdulah R. Cost of illness and cost containment analysis penggunaan antibiotic empiric kombinasi pada pasien sepsis di Bandung. *Indones J Clin Pharm*. 2012;1(4):127–35.
 11. Galani V, Patel HM. Comparison of metformin and insulin monotherapy with combined metformin and insulin therapy in patient of type 2 diabetes with HbA1c >7%. *Int Journal Pharmaceutical Biol Arch*. 2011;2:563–8.

Pengaruh Antipsikotik terhadap Penurunan Skor *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component*

Ayuningtyas G. Purwandityo¹, Yosi Febrianti¹, Chynthia P. Sari¹,
Vitarani D. A. Ningrum¹, Okky P. Sugiyarto²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia, ²Instalasi Farmasi Rumah Sakit, RSJ Prof. Dr. Soerojo, Magelang, Indonesia

Abstrak

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan dengan satu atau lebih kriteria seperti delusi, halusinasi, cara berpikir dan berbicara yang tidak teratur, gangguan perilaku, dan gejala negatif. Antipsikotik merupakan terapi utama untuk pengobatan skizofrenia. Respon terapi pengobatan pasien dengan gangguan syaraf maupun jiwa seperti skizofrenia hanya dapat dilihat dari perbaikan gejala dan penurunan tingkat keparahan pasien yang dapat diukur melalui diagnosis dokter berdasarkan instrumen pengukuran seperti *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui presentase pengaruh pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC dan mengetahui jenis antipsikotik yang paling memengaruhi penurunan PANSS-EC. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai Maret 2016 pada pasien skizofrenia akut di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. Soerojo Magelang dengan menggunakan metode *cross-sectional*, observasional-analitik yang dilakukan secara prospektif. Data nilai selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC dari 97 pasien diambil secara acak (*random*) sebanyak 39 pasien. Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA*, diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,021 ($p < 0,05$), nilai linearitas $F(0,03) < 0,05$, dan nilai $F_{hitung} > F_{tabel}$ ($2,584 > 1,81$), hal ini bermakna bahwa terdapat pengaruh yang signifikan antara pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC. Hasil uji asosiasi Eta menunjukkan bahwa besar pengaruh dari pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC pasien adalah 73,80%. Berdasarkan hasil uji *post hoc ANOVA*, monoterapi klopazin merupakan terapi antipsikotik yang paling berbeda signifikan dengan level signifikansi (*mean difference*) 0,05 dibandingkan dengan monoterapi dan kombinasi antipsikotik lainnya. Sebanyak 73,80% penggunaan antipsikotik memengaruhi penurunan skor PANSS-EC dan klopazin merupakan terapi antipsikotik yang paling berbeda signifikan di antara monoterapi maupun kombinasi antipsikotik lainnya.

Kata kunci: Antipsikotik, klopazin, PANSS-EC, skizofrenia

The Influence of Antipsychotic to Decrease the Score of The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric disorder with one or more of the following criteria: delusions, hallucinations, ways of thinking and talking that is irregular, behavioral disorders and negative symptoms. The treatment responded of patients with neurological or psychiatric disorders only be seen from patient's improved of symptoms and severity decreased that can be measured through doctor's diagnosis based on instrument measurement such as *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC). The aim of this study were to find out percentage of the antipsychotics selection effect to decrease score of PANSS-EC and to find out which type of antipsychotic that mostly influence the decrease. This study was conducted from January to March 2016 in patients with acute schizophrenia at RSJ (mental hospital) Prof. Dr. Soerojo Magelang using *cross-sectional*, *observational-analytic* based on prospective. The difference of pre and post PANSS-EC score of 97 patients were taken randomly as many as 39 patients. Based on the result of one way anova test, the value of significance was 0.021 ($p > 0.05$), linearity F value (0.03), F value counted $> F$ table ($2.584 > 1.81$), which means there was a significant influence between antipsychotics selection with decrease of the PANSS-EC score. The result of Eta association showed that the effect of antipsychotics selection to decrease patient's PANSS-EC score was 73.80%. Based on the result of post hoc anova test, clozapine monotherapy was the most significant antipsychotic therapy with a significance level of 0.05 (*mean difference*) compared to monotherapy or combination antipsychotics. 73.80% of antipsychotics selection influenced the decrease of patient's PANSS-EC score, and clozapine was the most significant antipsychotic therapy compared to monotherapy or other combination antipsychotics.

Keywords: Antipsychotic, clozapine, PANSS-EC, schizophrenia

Korespondensi: Ayuningtyas G. Purwandityo, S.Farm., Apt., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam, Yogyakarta, DI Yogyakarta 55584, Indonesia, *email:* tyasgaluhp@gmail.com
Naskah diterima: 6 November 2016, Diterima untuk diterbitkan: 5 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Skizofrenia merupakan penyakit kejiwaan terberat dan kronis yang memiliki tanda-tanda setidaknya dua dari gejala berikut: halusinasi, delusi, bicara tidak teratur, perilaku katatonik/tidak teratur atau gejala negatif yang terjadi dalam jangka waktu yang signifikan selama satu bulan dan terdapat permasalahan terus menerus selama setidaknya enam bulan.¹ Jumlah pasien skizofrenia mendominasi jumlah penderita gangguan mental yaitu 99% dari semua gangguan mental di rumah sakit jiwa. Berdasarkan data *National Institute of Mental Health*, prevalensi skizofrenia di Amerika Serikat yaitu sekitar 1%, persentase ini sama dengan prevalensinya di dunia. Berdasarkan hasil penelitian Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi skizofrenia tertinggi di Indonesia yaitu di Provinsi DI Yogyakarta dan Aceh (masing-masing 2,7%), sedangkan prevalensi skizofrenia di Jawa Tengah, provinsi dari kota Magelang berada, menduduki peringkat ketiga tertinggi di Indonesia yaitu 2,3%.²

Terdapat beberapa tipe skizofrenia, yaitu tipe paranoid, hebefrenik, katatonik, tak terdiferensiasi, depresi pascaskizofrenia, dan residual.³ Para ahli berpendapat bahwa etiologi skizofrenia belum dapat didefinisikan secara jelas, namun terdapat beberapa teori pendekatan yang diduga merupakan faktor penyebab dari skizofrenia, antara lain faktor genetik, peristiwa pada kehidupan, lingkungan, dan adanya suatu perbedaan struktur senyawa kimia (*neurotransmitter*) di otak.⁴ Semua teori biokimia dari skizofrenia didasarkan pada keyakinan bahwa zat kualitatif maupun kuantitatif yang abnormal dan berperan dalam menyebabkan timbulnya gejala skizofrenia. *Neurotransmitter* monoamin telah dianggap sebagai suatu mediator penting dari patologi skizofrenia dan kerja obat antipsikotik. Hipotesis dopamin, serotonin, norepinefrin, glutamat diduga juga merupakan bagian dari etiologi skizofrenia.⁵

Obat antipsikotik merupakan terapi pilihan pertama untuk menangani pasien skizofrenia dengan tahapan gejala yang berbeda. Obat antipsikotik terdiri dari dua jenis, yaitu antipsikotik generasi pertama (AGP/tipikal) dan antipsikotik generasi kedua (AGK/atipikal) dengan *level of evidence* A dan *recommendation grade* 1. Mekanisme obat antipsikotik secara umum sebagai berikut: antagonis D₂ tinggi dan antagonis 5-HT_{2A} rendah seperti AGP; antagonis D₂ menengah hingga tinggi dan antagonis 5-HT_{2A} tinggi seperti AGK-non klopazin; antagonis D₂ rendah dan antagonis 5-HT_{2A} tinggi seperti AGK-klopazin. Perbandingan keefektifan antara antipsikotik tipikal dan atipikal hingga saat ini masih menjadi bahan perdebatan, sehingga pemilihan terapi obat antipsikotik untuk pasien skizofrenia harus berdasarkan pada adanya gangguan psikiatri ataupun kondisi medis lainnya, tanggapan terhadap riwayat pasien atau keluarga, dan kebutuhan untuk menghindari efek samping tertentu.⁶ Penanggulangan skizofrenia dengan terapi antipsikotik berdasarkan fase psikotiknya yaitu: fase akut dengan durasi 4–8 minggu; fase stabilisasi dengan durasi 2–6 bulan, pada fase ini gejala mulai berkurang dan terlihat perbaikan dari fungsi-fungsi individu, akan tetapi individu masih mungkin untuk terkena serangan ulang; fase stabil dengan durasi tak terbatas, pada fase ini gejala positif sudah minimal atau tidak dijumpai lagi, namun gejala negatif masih dominan.⁷

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) merupakan skala penilaian gejala positif, negatif dan psikopatologi umum pada pasien skizofrenia yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi gejala psikotik terkait target pengobatan dan memprediksi secara akurat dan valid terkait respon pasien terhadap pengobatan yang diberikan. PANSS ialah salah satu instrumen penilaian yang paling penting untuk pasien dengan gangguan jiwa berat/skizofrenia. PANSS pertama kali dibuat

oleh Stanley Kay, Lewis Opler, dan Abraham Fiszbein di tahun 1987 yang diambil dari dua instrumen terdahulu, yaitu *Brief Psychiatry Rating Scale* (BPRS) dan *Psychopathology Rating Scale* (PRS).⁸ Pengukuran PANSS berdasarkan pada hasil dari wawancara klinis empat tahap, ditambah informasi perilaku pasien yang didapatkan dari laporan keluarga atau perawat. Skala terdiri dari 7 angka untuk menilai 30 butir gejala dengan derajat keparahan, masing-masing skala penilaian diberikan definisi yang jelas dan terperinci.⁹

Psikopatologi pasien (subjek penelitian) dinilai menggunakan skala gejala positif dan negatif pada *The Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component* (PANSS-EC), yakni suatu subskala yang telah divalidasi dari PANSS yang digunakan untuk mengukur gejala-gejala agitasi, dan menilai lima gejala, antara lain buruknya kontrol terhadap impuls, ketegangan, permusuhan, ketidakkooperatifan dan gaduh gelisah. Skala pada PANSS-EC juga sama dengan PANSS yaitu terdiri dari 7 angka penilaian. Beberapa kelebihan dari instrumen ini di antaranya adalah spesifik, menunjukkan validitas dan reliabilitas internal yang tinggi, metode operasionalnya lebih jelas, penilaian gejalanya lebih menyeluruh, sensitivitasnya yang baik untuk perubahan gejala dalam jangka pendek maupun jangka panjang, konsistensi dalam skoring pasien secara individual sejalan dengan waktu dan juga perjalanan penyakitnya, penentuan skor lebih terstandarisasi serta sudah divalidasi di Indonesia.^{9,10}

Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasional-analitik yang dilakukan secara prospektif dan bertujuan untuk mengetahui presentase pengaruh pemilihan antipsikotik terhadap penurunan skor PANSS-EC, serta untuk mengetahui jenis antipsikotik yang paling memengaruhi penurunan skor PANSS-EC. Variabel independen (*exposure*) pada penelitian yaitu pola penggunaan antipsikotik, sedangkan variabel dependen (*outcome*)

yaitu penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia berdasarkan nilai selisih dari skor PANSS-EC *pre* dan *post* pasien.

Metode

Peserta

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* prospektif berbasis rumah sakit yang dilakukan pada bulan Januari hingga Maret tahun 2016 di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit Jiwa (RSJ) Prof. Dr. Soerojo, Magelang, Jawa Tengah, Indonesia. Studi ini telah disetujui oleh Komite Etik Kelembagaan (Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Universitas Islam Indonesia dengan nomor 11/Ka.Kom.Et/70/KE/IV/2016 serta Komite Etik Penelitian dari RSJ dengan nomor TEP/003/III/2016). Kriteria inklusi penelitian ini yaitu: pasien yang telah memenuhi Diagnostik dan Statistik *Manual of Mental* Gangguan Edisi Keempat (DSM-IV) kriteria untuk skizofrenia (F.20) sesuai dengan pedoman yang digunakan di RSJ, berusia 12–45 tahun, mendapatkan terapi obat antipsikotik dengan tenggang waktu minimum 3–7 hari dan telah mengisi *informed consent* yang ada pada masing-masing rekam medis pasien. Pola penggunaan antipsikotik berdasarkan pada peresepan antipsikotik yang dilakukan sepenuhnya oleh dokter. Pemilihan *range* usia pasien didasarkan pada tidak adanya perbedaan terapi antara pasien anak-anak dan dewasa di tempat penelitian, sehingga peneliti memilih *range* usia tersebut sebagai sampel penelitian. Pasien dengan penyakit penyerta (seperti diabetes, hipertensi, hiperlipidemia, gangguan kardiovaskular, dan gangguan pernafasan), pasien meminta pulang secara paksa dan pasien meninggal dunia merupakan eksklusi penelitian.

Instrumen

PANSS-EC merupakan instrumen yang digunakan di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Instrumen tersebut digunakan sebagai metode skoring penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia karena merupakan subskala PANSS yang diolah dalam skala penilaian yang lebih sederhana serta memiliki validitas, reliabilitas, dan juga sensitivitas yang tinggi. Berdasarkan kebijakan RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang, apabila skor PANSS-EC pasien >20 dan terdapat butir yang memiliki skor 5 maka pasien dirawat inap di unit perawatan intensif; skor <20 dan tidak ada butir yang memiliki skor >5 maka pasien diberikan perlakuan *maintenance*; skor <15 dan tidak ada butir yang memiliki skor >3 maka pasien dapat dipindahkan menuju bangsal tenang atau dipulangkan untuk mendapatkan terapi lanjutan.

Prosedur

Sampel pasien diseleksi menggunakan teknik *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi syarat (N=97) dilihat data-data mengenai: sosiodemografi, terapi antipsikotik (terapi utama), terapi tambahan, dan skor PANSS-EC untuk kemudian dilakukan analisis statistik. Jumlah 97 pasien didasarkan pada perhitungan slovin dengan nilai e (*error tolerance*) 0,1. Pengambilan data pasien berdasarkan observasi sebagai data primer, rekam medis pasien, serta diskusi dengan dokter dan tenaga kesehatan lain (apoteker dan perawat) sebagai data sekunder. Penilaian skor PANSS-EC dilakukan oleh dokter spesialis jiwa dan/atau perawat yang telah mendapatkan sertifikat pelatihan PANSS-EC.

Analisis statistik

Data yang diperoleh dianalisis dengan SPSS versi 22. Data pola penggunaan antipsikotik dan selisih skor *pre-post* PANSS-EC pasien dianalisis dengan menggunakan uji *one way ANOVA* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan dari penurunan tingkat keparahan pasien akibat perbedaan pola penggunaan antipsikotik. Uji *post hoc*

ANOVA digunakan untuk menganalisis obat antipsikotik yang paling berbeda signifikan, sedangkan uji asosiasi Eta digunakan untuk menganalisis besar persentase dari pengaruh pemilihan antipsikotik terhadap penurunan tingkat keparahan pasien pengidap skizofrenia. Tingkat signifikansi seluruh uji statistik yang dilakukan adalah $p < 0,05$ (*2-tailed*).

Hasil

Karakteristik sampel didapatkan dari rekam medis pasien dan dirangkum dalam Tabel 1. Pola penggunaan antipsikotik pada pasien dewasa dipaparkan pada Tabel 2, dan Gambar 1 menunjukkan perubahan psikopatologi dan penurunan skor *pre-post* PANSS-EC pasien.

Penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia dilihat berdasarkan selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC pasien. Data 97 pasien diambil secara acak (*random*) sebanyak 39 pasien dengan tujuan agar data proporsional dan dapat dilakukan analisis statistik terkait uji normalitas (*Kolmogorov-Smirnov*), *one way ANOVA*, *post hoc ANOVA* dan uji asosiasi Eta. Jumlah sampel 39 pasien berdasarkan pada 13 pola penggunaan antipsikotik dengan masing-masing pola penggunaannya diwakili oleh 3 pasien yang telah dipilih secara acak. Data yang dianalisis yaitu menggunakan data nilai selisih antara nilai *pre* dan *post* PANSS-EC pasien skizofrenia (Tabel 3).

Gambar 1 menunjukkan terjadi penurunan skor PANSS-EC pasien skizofrenia sebelum dan setelah mendapatkan terapi. Gambaran perbedaan penurunan tingkat keparahan pada pasien skizofrenia akibat perbedaan pola penggunaan antipsikotik kemudian dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 22 dengan uji *one way ANOVA*, dengan sebelumnya data terkait pola penggunaan dan selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC pasien diuji terlebih dahulu normalitasnya menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Berdasarkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*, data

Tabel 1 Data Sosiodemografi dan Karakteristik Klinis

Karakteristik Demografi	Jumlah Pasien	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	63	64,95
Perempuan	34	35,05
Usia (tahun)		
<20	5	7,94
21–25	13	14,29
26–30	21	22,22
31–35	22	15,87
36–40	25	26,98
41–45	11	12,70
Jenis Skizofrenia		
Paranoid (F.20.0)	25	25,77
Hebefrenik (F.20.1)	2	2,06
Katatonik (F.20.2)	9	9,28
Tak terdiferensiasi (F.20.3)	57	58,76
Residual (F.20.5)	4	4,12
Status Pendidikan		
SD	36	37,11
SMP	26	26,80
SMA / SMK	32	32,99
D3	2	2,06
S1	1	1,03
Status Pekerjaan		
Tidak bekerja	59	60,82
Bekerja	38	39,18
Status Marital		
Belum menikah	64	65,98
Menikah	17	17,53
Duda/janda	16	16,49
Status Hubungan Sosial		
Tidak pernah bergaul	15	15,46
Jarang bergaul	75	77,32
Bergaul	7	7,22

tersebut menghasilkan nilai *Asymp. Sig. (p)* lebih dari nilai signifikansi penelitian yaitu 0,05 ($p=0,20$ untuk data pola penggunaan antipsikotik dan $p=0,16$ untuk data selisih skor *pre* dan *post* PANSS-EC pasien) sehingga data dikatakan berdistribusi normal.¹¹ Berdasarkan hasil uji *one way* ANOVA, diperoleh nilai signifikansi yaitu sebesar 0,021 ($p<0,05$), nilai linearitas $F(0,03)<0,05$, dan nilai $F_{hitung} > F_{tabel}$ ($2,584>1,81$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan

dari penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia akibat perbedaan pola penggunaan antipsikotik. Selain itu, berdasarkan data hasil penelitian ini, semua pola penggunaan antipsikotik yang diberikan kepada pasien skizofrenia menghasilkan penurunan skor PANSS-EC. Hal ini menjelaskan bahwa pola penggunaan antipsikotik berhubungan dan memberikan pengaruh terhadap penurunan tingkat keparahan pasien pengidap skizofrenia. Hasil uji asosiasi Eta menunjukkan bahwa

Tabel 2 Profil Pola Penggunaan Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia

No.	Golongan Antipsikotik	Nama Antipsikotik	Jumlah Pasien	Presentase (%)
1	Atipikal+Atipikal	RPD+Klozapin	20	20,62
2	Atipikal+Tipikal+Atipikal	RPD+HPD+Klozapin	6	6,19
3	Tipikal+Atipikal	HPD+Klozapin	13	13,40
4	Atipikal	RPD	12	12,37
5	Tipikal+Atipikal+Tipikal	HPD+Klozapin+CPZ	3	3,09
6	Atipikal+Atipikal+Atipikal	RPD+Klozapin+Olanzapin	5	5,15
7	Atipikal+Tipikal+Tipikal	RPD+HPD+CPZ	5	5,15
8	Tipikal+Atipikal	TFZ+Klozapin	6	6,19
9	Atipikal+Tipikal+Atipikal+Tipikal	RPD+HPD+Klozapin+CPZ	4	4,12
10	Tipikal+Tipikal	HPD+CPZ	6	6,19
11	Atipikal+Atipikal	Klozapin+Olanzapin	8	8,25
12	Atipikal	Klozapin	4	4,12
13	Tipikal+Tipikal	CPZ+TFZ	5	5,15
Total			97	100

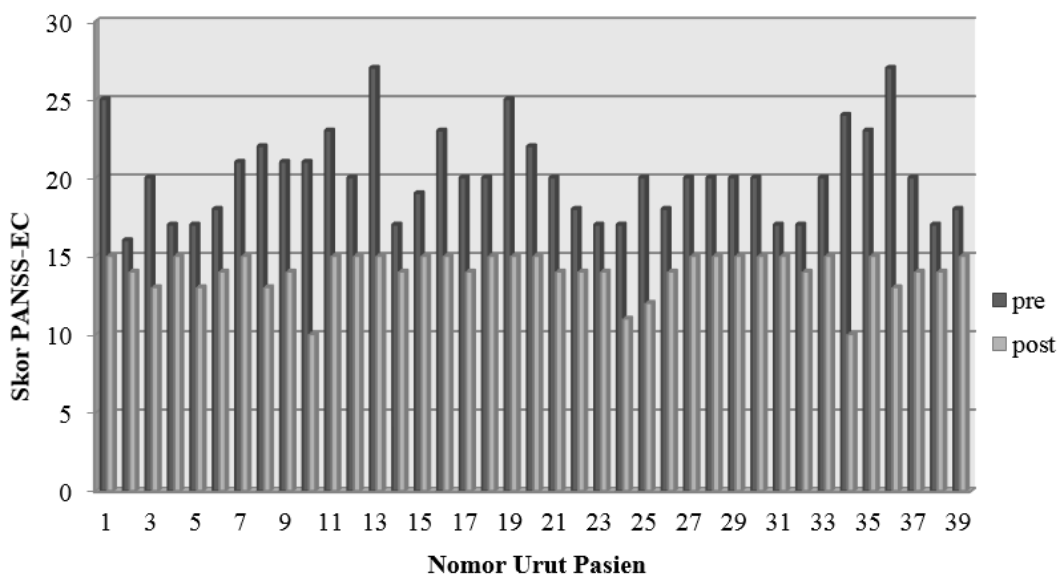
Tipikal=antipsikotik generasi pertama; Atipikal=antipsikotik generasi kedua; RPD=Risperidon; HPD=Haloperidol; CPZ=Klorpromazin; TFZ=Trifluoperazin

besar pengaruh dari pemilihan antipsikotik terhadap penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia adalah 73,80%.¹¹⁻¹³

Pembahasan

Pada penelitian, terdapat empat pasien yang termasuk golongan pediatrik, yaitu satu pasien

berusia 13 tahun dan satu pasien berusia 17 tahun dengan pola obat nomor 1, dua pasien berusia 18 tahun dengan pola obat 1 dan 10. Efikasi pengobatan antipsikotik pada pasien skizofrenia dewasa fase akut sudah terbukti stabil dan antipsikotik atipikal telah terbukti lebih efektif dengan efek samping yang lebih minimal dibandingkan antipsikotik tipikal.



Gambar 1 Skor Pre dan Post PANSS-EC Pasien Skizofrenia

Tabel 3 Profil Nilai *Pre-post* dan Selisih Nilai *Pre-post* PANSS-EC dan Pola Penggunaan Obat Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia

Nomor Pasien	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	Selisih <i>Pre</i> dan <i>Post</i>	Pola
1	25	15	10	RPD+Clozapin
4	16	14	2	
9	20	13	7	
10	17	15	2	RPD+HPD+Clozapin
55	17	13	4	
72	18	14	4	
52	21	15	6	HPD+Clozapin
53	22	13	9	
65	21	14	7	
2	21	10	11	RPD
11	23	15	8	
19	20	15	5	
7	27	15	12	HPD+Clozapin+CPZ
63	17	14	3	
92	19	15	4	
8	23	15	8	RPD+Clozapin+Olanzapin
12	20	14	6	
18	20	15	5	
16	25	15	10	RPD+HPD+CPZ
60	22	15	7	
75	20	14	6	
46	18	14	4	TFZ+Clozapin
54	17	14	3	
66	17	11	6	
32	20	12	8	RPD+HPD+Clozapin+CPZ
34	18	14	4	
40	20	15	5	
36	20	15	5	HPD+CPZ
37	20	15	5	
64	20	15	5	
17	17	15	2	Clozapin+Olanzapin
45	17	14	3	
82	20	15	5	
41	24	10	14	Clozapin
43	23	15	8	
49	27	13	14	
50	20	14	6	CPZ+TFZ
62	17	14	3	
67	18	15	3	

Antipsikotik juga merupakan terapi utama pada pasien skizofrenia pediatrik dengan golongan atipikal yang menjadi antipsikotik pilihan pertama.¹⁴ Berdasarkan persetujuan *The U.S. Food and Drug Administration* (FDA), antipsikotik atipikal lebih direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama untuk pasien skizofrenia pediatrik yang berusia 13–18 tahun. Antipsikotik atipikal yang direkomendasikan tersebut antara lain aripiprazol, olanzapin, paliperidon, quetiapin dan risperidon, namun kelima antipsikotik atipikal tersebut sangat tidak disarankan apabila dikonsumsi bersama dengan fluoksetin (antidepresan) sebab dapat meningkatkan *suicidality* (keinginan bunuh diri) pasien.^{15,16}

Dalam populasi pediatrik maupun dewasa, klozapin diindikasikan untuk pengobatan *refractory* skizofrenia (skizofrenia parah) dan yang memerlukan pengobatan antipsikotik tetapi telah mengalami ekstrapiramidal berat dengan agen antipsikotik lainnya. Akan tetapi, karena risiko *agranulositosis* (*Absolute Neutrophil Count* (ANC) $<500/\text{mm}^3$) atau granulositopenia ($500 \leq \text{ANC} \leq 1.000/\text{mm}^3$) maka klozapin bukanlah menjadi antipsikotik pilihan pertama. Risiko tersebut dapat menjadi lebih parah apabila pasien memiliki gangguan hematologi atau suatu penyakit autoimun.¹⁷ Klozapin juga tidak termasuk antipsikotik yang disetujui oleh FDA sebagai penanganan skizofrenia pasien pediatrik fase akut. Selain dapat menyebabkan *agranulositosis* dan juga granulositopenia, penggunaan klozapin juga dapat menyebabkan suatu neutropenia ringan ($1.500/\text{mm}^3 < \text{ANC} < 2000/\text{mm}^3$) hingga sedang ($\text{ANC} < 1.500/\text{mm}^3$) pada pasien anak dan remaja dengan potensi terjadi jauh lebih tinggi dibandingkan pada populasi dewasa. Usia muda, etnis Afrika dan Amerika, serta jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko yang signifikan untuk timbulnya neutropenia akibat penggunaan klozapin.^{16–18}

Berdasarkan hasil analisis statistik uji *post hoc* ANOVA, monoterapi antipsikotik

klozapin (atipikal) memiliki perbedaan (*mean difference*) yang signifikan, dengan nilai signifikansi 0,05 dibandingkan monoterapi maupun kombinasi dari antipsikotik lainnya. Selain itu, klozapin merupakan antipsikotik pilihan untuk pasien skizofrenia dengan nilai skor *pre* PANSS-EC maupun selisih *pre-post* yang tinggi. Hal ini didukung oleh hasil studi Goodwin *et al.* yang menjelaskan bahwa penggunaan klozapin lebih aman bila diresepkan sebagai monoterapi karena lebih memberikan tolerabilitas yang baik.¹⁹ Hasil riset terbaru oleh Stroup *et al.* (2016) menjelaskan bahwa pasien skizofrenia yang mendapatkan monoterapi klozapin mengalami penurunan kekambuhan secara signifikan dan memiliki efektivitas yang lebih besar dibandingkan antipsikotik lain, sehingga kini penggunaan monoterapi klozapin banyak digunakan untuk mencegah dan mendeteksi efek samping medis yang serius.²⁰

Essali *et al.* dalam hasil penelitian meta analisisnya menyatakan bahwa pasien pengidap skizofrenia yang mendapatkan monoterapi klozapin menunjukkan adanya perbaikan klinis yang lebih signifikan dan kekambuhan yang lebih sedikit. Selain itu, klozapin juga lebih efektif dalam mengurangi gejala skizofrenia bila dibandingkan obat antipsikotik generasi pertama (tipikal).²¹ Hal yang sama juga dipaparkan oleh hasil penelitian Ravanic *et al.* yang membandingkan efektivitas penggunaan klozapin, klorpromazin, dan haloperidol berdasarkan penurunan skor PANSS dengan masa penelitian selama 5 tahun, menjelaskan bahwa klozapin dosis rendah menunjukkan efektivitas yang lebih baik pada pasien skizofrenia kronis dengan gejala positif dan negatif yang khas.²² Stroup *et al.* juga mendukung hasil penelitian tersebut yaitu monoterapi klozapin lebih dapat ditoleransi dengan baik meskipun terdapat beberapa efek samping ringan sampai sedang. Selain itu, kemungkinan pasien berpikiran untuk bunuh diri juga menurun serta terdapat penurunan

yang signifikan pada skor gejala negatif dan psikopatologi umum PANSS pasien.²³ Meskipun hasil penelitian Leucht *et al.* (2004) menunjukkan bahwa monoterapi klopazin berpotensi menimbulkan efek agranulositosis dan leukopenia berat, tetapi terjadi penurunan yang signifikan pada gangguan perilaku pasien. Dokter harus melakukan pertimbangan kembali ketika akan meresepkan klopazin dan obat antipsikotik generasi kedua (atipikal) lainnya kepada pasien skizofrenia yang telah menunjukkan intoleransi pada antipsikotik generasi pertama (tipikal).²⁴

Studi yang dilakukan oleh Swanson *et al.* (2008) menyatakan bahwa antipsikotik generasi kedua (atipikal) tidak mengurangi psikopatologi akut dan keparahan pasien skizofrenia dibandingkan perphenazin dilihat dari penurunan skor PANSS pasien.²⁵ Selain itu, berdasarkan hasil penelitian Correl *et al.* (2009) dan Barbui *et al.* (2003), dalam situasi klinis tertentu, terapi kombinasi antipsikotik dapat menjadi lebih unggul dibandingkan monoterapi, hal ini dibuktikan berdasarkan penurunan skor PANSS pasien. Kurangnya khasiat monoterapi adalah alasan utama untuk memulai dan melanjutkan dengan kombinasi antipsikotik, terlihat bahwa gejala positif dan gangguan perilaku pasien skizofrenia lebih banyak menurun.^{26,27}

Penelitian ini memiliki keterbatasan, di antaranya subjek penelitian hanya dipilih dari Unit Perawatan Intensif (UPI) saja yang tidak dibedakan antara subjek yang baru pertama kali mendapatkan antipsikotik dengan yang sudah lama mendapatkan antipsikotik. Kedua, tidak adanya suatu kelompok terapi, kelompok pembanding, maupun *baseline* pada penelitian ini. Terakhir, penentuan *range* usia subjek penelitian yang turut menyertakan kelompok pediatrik di dalamnya.

Simpulan

Terdapat pengaruh pemilihan antipsikotik

terhadap penurunan tingkat keparahan pasien skizofrenia dengan persentase pengaruh sebesar 73,80%. Klopazin merupakan terapi antipsikotik yang paling berbeda signifikan di antara monoterapi maupun kombinasi antipsikotik lainnya. Hal ini bermakna bahwa klopazin merupakan antipsikotik yang paling memengaruhi penurunan skor PANSS-EC

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada pihak yang memberikan kontribusi terhadap penelitian ini, yakni pembimbing, penguji, dosen pembimbing akademik, rektor, dekan, ketua Prodi Farmasi Universitas Islam Indonesia, serta apoteker, dokter, perawat dan tenaga kesehatan lain di RSJ Prof. Dr. Soerojo Magelang.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Bota RG, Preda A. Schizophrenia. *BMJ*. 2015;1–69.
2. Institute of Research and Health Development. Basic health research 2013 [Accessed on: 7th February 2017]. Available at: <http://terbitan.litbang.depkes.go.id/penerbitan/index.php/blp/catalog/book/64>.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. National Institute of Mental Health.

- Schizophrenia. US: Department of Health and Human Services; 2009.
5. Arora M, Ram D, Praharaj SK. Changes in urinary monoamine metabolites with antipsychotic treatment in schizophrenia. *Asian J Pharm Clin Res.* 2015;8(5):110–4.
 6. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: Dipro JI, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 8th Edition. New York: McGraw Hill Company; 2008.
 7. Marder SR, Herz MI. *Schizophrenia: Comprehensive treatment and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 8. Obermeier M. Is the PANSS used correctly? A systematic review. *BMC Psychiatry.* 2011;11(113):1–5. doi: 10.1186/1471-244X-11-113
 9. Montoya, Alonso., Amparo Valladares, Luis Lizan, Luis San, Rodrigo Escobar and Silvia Paz. Validation of the excited component of the positive and negative syndrome scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9(18):1–11. doi: 10.1186/1477-7525-9-18
 10. Yulianti Y. Blueprint of patient pharmaceutical care at West Java hospital. *Journal ARSI.* 2015;1(2):87–95
 11. Dahlan MS. *Statistics for medical and health*, 6th Edition. Jakarta: Epidemiology of Indonesia; 2014.
 12. Irwan G, Amalia S. *Data analysis instrument: Application of statistics for economic and social research.* Yogyakarta: Andi Publishing; 2015.
 13. Jones DS. *Statistics of pharmacy.* Jakarta: Medical Book EGC Publishing; 2008.
 14. McClellan J, Sandra S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(9):976–90. doi: 10.1016/j.jaac.2013.02.008
 15. Centers for Medicare & Medicaid Services. *Atypical antipsychotic medications: Use in pediatric patient.* USA: Department of Health and Human Services; 2013.
 16. Ferrin M, Helen G, Arianna M, Joseph MR. *Using antipsychotic medication for the treatment of schizophrenia in children and adolescents.* Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACA PAP) *Textbook of Child and Adolescent Mental Health*; 2016.
 17. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQBI and HLA-B alleles. *Nat Commun.* 2014;5:4757. doi: 10.1038/ncomms5757.
 18. Maher KN, Tan M, Tossell JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R, et al. Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013;23(2):110–6. doi: 10.1089/cap.2011.0136.
 19. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, Davidson M, de Hert M. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009;19(7):520–32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.04.003
 20. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):166–73. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332
 21. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic

- medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1(1):CD000059. doi: 10.1002/14651858.CD000059.pub2
22. Ravanic DB, Dejanovic SM, Janjic V, Jovic SD, Milovanovic DR, Jakovljevic V. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2):195–202. doi: 10.1590/S0004-282X2009000200005
23. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015;173(2):166–73. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332
24. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166(2):152–63. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368
25. Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;193(1):37–43. doi: 10.1192/bjp.bp.107.042630
26. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combination vs monotherapy in schizophrenia: A meta analysis of RCT. *Schizophr Bull.* 2009;32(2):443–57. doi: 10.1093/schbul/sbn018
27. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment?. *Schizophr Bull.* 2008;35(2):458–68. doi: 10.1093/schbul/sbn030

Profil Penggunaan Antibiotik Pascapencanangan Penerapan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik di *Intensive Care Unit* Rumah Sakit TNI-AL dr. Ramelan Surabaya

Stefanie Setiawan¹, Widyati², Pandu Harijono²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia,

²Rumah Sakit TNI-AL dr. Ramelan, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) merupakan program wajib rumah sakit Indonesia sesuai Permenkes No. 8 tahun 2015. Rumkital dr. Ramelan Surabaya termasuk salah satu rumah sakit yang telah menerapkan PPRA. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui deskripsi kuantitatif-kualitatif pemakaian antibiotik, serta luaran klinis dan mikrobiologis yang teramati pascapencanangan penerapan PPRA di ICU Rumkital dr. Ramelan Surabaya. Desain penelitian adalah studi observasi *cross-sectional* yang dilakukan selama 3 bulan (Februari–Mei 2016) di ICU Rumkital dr. Ramelan. Deskripsi kuantitatif diamati menggunakan *Days of Therapy* (DOT/100 hari-pasien), deskripsi kualitatif menggunakan alur Gyssens. Pengamatan luaran klinis dilakukan terhadap infeksi nosokomial, mortalitas terkait infeksi, dan lama tinggal di ICU (*Length of Stay/LOS*). Pengamatan luaran mikrobiologis dilakukan terhadap pola penyebaran bakteri multiresisten. Hasil perhitungan jumlah konsumsi antibiotik didapatkan 151,63 DOT/100 hari-pasien. Penilaian kualitas antibiotik menunjukkan hasil 52,73% terapi tepat; 8,18% tidak tepat; 7,27% tanpa indikasi; 31,82% tidak tercapai kesepakatan antar penilai ($\kappa=0,59$; $p<0,05$). Infeksi nosokomial terbanyak yaitu *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP)/*Ventilator Associated Pneumonia* (VAP), mortalitas terkait infeksi 44,68%; dan LOS rata-rata $7,17\pm 1,9$ hari ($p<0,05$). Belum ditemukan adanya insiden *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) ataupun *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL), namun ditemukan dua kasus *Multi Drug Resistant* (MDR) *Acinetobacter baumannii*.

Kata kunci: Alur Gyssens, DOT, ICU, PPRA, resistensi antibiotik

Antibiotic Usage Profile after Antibiotic Stewardship Program Implementation in Intensive Care Unit of dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya

Abstract

Antibiotic Stewardship Program (ASP) is mandatory to all Indonesian hospitals, in accordance to the 2015 Minister of Health Decree No. 8. Dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya is one among the many hospitals in Indonesia that has implemented the ASP. The study objective was to describe quantitative-qualitatively the use of antibiotics, along with clinical and microbiological outcomes observed in an Intensive Care Unit (ICU) after ASP implementation in dr. Ramelan Naval Hospital Surabaya. The design was a 3-month (February–May 2016) cross-sectional observational study. Quantitative description was reported using Days of Therapy (DOT)/100 patient-days, the qualitative description was reviewed using Gyssens' flowchart. Clinical outcomes observed include nosocomial infection, infection-related mortality, and average length of stay (LOS). Microbiological outcome was observed through the occurrences of multi-drug resistant organism. The results showed overall antibiotic use was 151.63 DOT/100 patient-days. Quality of antibiotic use were 52.73% definitely appropriate; 8.18% inappropriate regarding dose, intervals, durations, and timing; 7.27% no indication; and no mutual agreement in 31.82% ($\kappa=0.59$; $p<0.05$). Hospital Acquired Pneumonias (HAPs)/Ventilator Associated Pneumonias (VAPs) were the most observed nosocomial infection, infection-related mortality rate was 44.68%; and average LOS were 7.17 ± 1.9 days ($p<0.05$). No incidents of *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) or Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) have been found, but there were two cases of Multi Drug Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*.

Keywords: Antibiotic resistance, ASP, DOT, Gyssens' flowchart, ICU

Korespondensi: Stefanie Setiawan, M.Farm., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60294, Indonesia, email: stefsetiawan18@gmail.com

Naskah diterima: 6 Agustus 2017, Diterima untuk diterbitkan: 4 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Resistensi antibiotik merupakan suatu evolusi spontan mikroorganisme untuk bertahan hidup.¹ Faktor yang mempercepat resistensi antibiotik adalah tekanan selektif konsumsi berlebihan (*overuse*) dan penggunaan tidak bijak (*misuse*), serta reproduksi faktor-faktor resisten.² Dalam rangka menghambat resistensi, *World Health Organization* (WHO) sejak tahun 2001 telah meresmikan *Antibiotic Stewardship Program* (ASP) atau di Indonesia disebut dengan Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA).³

Tujuan utama PPRA adalah memperlambat perkembangan dari resistensi dengan strategi optimasi pilihan, dosis, dan durasi antibiotik. Pencapaian tujuan PPRA diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, infeksi sekunder, lama tinggal di rumah sakit, dan biaya antibiotik.^{4,5}

Adanya penemuan isolat-isolat bakteri multi-resisten di komunitas serta rumah sakit di Indonesia⁶⁻⁹ mendorong diwajibkannya PPRA di semua rumah sakit dengan dikeluarkannya Permenkes No. 8 tahun 2015. Demikian pula di Rumkital dr. Ramelan, PPRA baru resmi berjalan sejak Januari 2016 dan belum pernah dilakukan kajian terhadap penerapan PPRA. Strategi PPRA yang diterapkan di Rumkital dr. Ramelan merupakan gabungan strategi aktif dengan *prospective audit with direct intervention and feedback*, dan strategi pasif dengan *pre-authorization and formulary restriction*, serta beberapa strategi suplemen seperti *antibiotic recycling*, optimasi dosis, dan blangko permintaan obat khusus.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui deskripsi kuantitatif-kualitatif dari pemakaian antibiotik, serta luaran klinis lama tinggal di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) (*Length of Stay/LOS*), mortalitas terkait infeksi, infeksi nosokomial, dan juga luaran mikrobiologis dari kejadian infeksi bakteri multiresisten di ruang ICU Rumkital dr. Ramelan Surabaya pascapencanangan penerapan PPRA.

Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif observasional yang dilakukan selama tiga bulan (Februari–Mei 2016) dengan sumber data rekam medis untuk mewakili populasi pasien ICU. Semua data dikumpulkan ke lembar pengumpul data (LPD), kemudian diolah sesuai parameter yang diamati. Penelitian telah dinyatakan laik etik oleh komite etik Rumkital dr. Ramelan Surabaya dengan nomor 10/EC/KERS/2017.

Populasi penelitian yaitu semua data rekam medis pasien yang diadmi ke ICU. Kriteria inklusi adalah pasien pascaoperasi besar dan pasien *critically-ill* dengan diagnosis infeksi. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan rekam medis tidak lengkap dan pasien pascaoperasi dengan skor *Early Warning Score* (EWS) < 7. Teknik sampling dilakukan dengan cara *non-random quota sampling*, yaitu setiap pasien yang masuk ke ICU dan memenuhi kriteria langsung dianggap sebagai sampel penelitian tanpa dilakukan randomisasi.

Parameter yang diamati antara lain jumlah pemakaian antibiotik dengan *Days of Therapy* (DOT/100 hari-pasien) sesuai metode yang dilakukan Polk dkk.¹⁰ Kualitas pemakaian antibiotik dinilai menggunakan alur Gyssens. Luaran klinis yang diamati meliputi infeksi nosokomial, mortalitas terkait infeksi, lama tinggal di ICU. Luaran mikrobiologis melalui pola penyebaran bakteri multiresisten.^{4,5,11}

Penilaian alur Gyssens minimal dilakukan oleh tiga penilai dengan berdasarkan *guideline Infectious Disease Society of America* (IDSA), *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), *American Thoracic Society* (ATS), *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), dan *European Association of Urology* (EAU), sementara penilaian ketepatan dosis dan interval berdasarkan pada *Drug Information Handbook* edisi 24. Tingkat kesepakatan penilai diuji dengan *Fleiss Cohen's Kappa*. Semua data lainnya diolah secara deskriptif dengan menggunakan *Microsoft Excel*. Tidak

terdapat hipotesis karena penelitian ini sifat deskripsi observasional.

Hasil

Selama periode pengamatan didapatkan 47 orang pasien dengan rincian data demografis selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1. Jumlah pemakaian antibiotik total selama tiga bulan adalah 151,63 DOT/100 hari-pasien. Penilaian kualitas antibiotik menunjukkan dari sebanyak 110 kali peresapan, didapatkan 52,73% terapi antibiotik dinilai tepat dengan koefisien $kappa$ 0,59 ($p=0$; $p<0,05$). Hasil lengkap perhitungan DOT dan hasil penilaian kualitas pemakaian antibiotik dapat dilihat

dalam Tabel 2 dan 3.

Luaran klinis menunjukkan rata-rata LOS adalah $7,17\pm 1,9$ hari ($p<0,05$). Pengamatan mortalitas terkait infeksi menunjukkan hasil 44,68%. Infeksi nosokomial yang terbanyak adalah pneumonia (*Hospital Acquired Pneumonia/HAP* dan *Ventilator Associated Pneumonia/VAP*) sebanyak 62,5%.

Hasil pengamatan luaran mikrobiologis menunjukkan bakteri penyebab infeksi yang paling banyak ditemukan dari spesimen darah adalah *Burkholderia cepacia*, sedangkan dari spesimen sputum yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Acinetobacter baumannii*. Belum tampak insiden infeksi bakteri multiresisten selama periode pengamatan.

Tabel 1 Data Demografis Pasien Selama Periode Pengamatan

Demografis	Jumlah Pasien (n=47)	Persentase (%)
Usia		
<55 tahun	17	36,17
55–64 tahun	12	25,53
65–74 tahun	12	25,53
≥75 tahun	6	12,77
Rata-rata usia (X±SD)	55,87±18,16 tahun	
Jenis Kelamin		
Pria	31	66,00
Wanita	16	34,00
Skor APACHE II		
<25	8	17,02
25–30	10	21,28
31–34	11	23,40
≥35	18	38,29
Penyebab admisi		
Sepsis dan penurunan kesadaran	10	21,28
Penyakit ginjal kronis-edema paru	10	21,28
Perburukan post-operasi	9	19,15
Lain-lain	18	38,29
Komorbidity		
	Jumlah pasien dengan komorbidity (dari 47 pasien)	
Penyakit ginjal kronis (CKD)	21	44,68
Diabetes melitus (DM)	20	42,55
Hipertensi (HT)-PJK	20	42,55
Lain-lain	17	36,17

Tabel 2 Jumlah Pemakaian Antibiotik dengan DOT/100 Hari-pasien

No.	Antibiotik	DOT	Frekuensi Peresepan	DOT/100 Hari-pasien
1	Meropenem	129	25	38,28
2	Metronidazol	65	12	19,29
3	Levofloksasin	47	10	13,95
4	Siprofloksasin	45	7	13,35
5	Seftriakson	41	11	12,17
6	Sefoperazon	39	10	11,57
7	Amikasin	32	10	9,50
8	Seftazidim	31	7	9,20
9	Ampisilin-sulbaktam	27	7	8,01
10	Flukonazol	27	5	8,01
11	Sefoperazon-sulbaktam	11	2	3,26
12	Moksifloksasin	5	1	1,48
13	Doksisiklin	5	1	1,48
14	Sefazolin	4	1	1,19
15	Sefepim	3	1	0,89
	Total		110	151,63

Pembahasan

Jumlah pemakaian antibiotik

Jumlah pemakaian total antibiotik selama pengamatan didapatkan 151,63 DOT/100 hari-pasien dengan meropenem merupakan antibiotik yang paling banyak digunakan. Hal ini sesuai dengan sepsis sebagai pola penyebab admisi ke ICU terbanyak, dan berdasarkan pedoman terapi SSC, antibiotik pilihan untuk sepsis adalah antibiotik spektrum luas.¹²

Metronidazol menjadi antibiotik terbanyak kedua. Selama pengamatan pada penelitian ini, terdapat kasus peritonitis, operasi *laparotomy*, dan infeksi kulit dan jaringan lunak (ulkus pedis karena diabetes) yang membutuhkan antibiotik dengan cakupan bakteri anaerob, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah

penggunaan metronidazol.^{13,14} Selanjutnya, golongan kuinolon menjadi antibiotik yang terbanyak digunakan berikutnya dikarenakan kejadian infeksi nosokomial pneumonia mencapai 62,5%. Antibiotik pilihan untuk pneumonia yaitu anti-*pseudomonas* β -laktam dan/atau anti-*pseudomonas* non β -laktam.¹⁵

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan sebanyak 15 jenis antibiotik digunakan selama pengamatan. Keragaman jenis antibiotik dapat mengurangi tekanan selektif dari penggunaan satu jenis antibiotik saja, sehingga dapat menurunkan kejadian resistensi mikroba dan menanggulangi fenomena “*squeezing the balloon*”. Penemuan dari beberapa *systematic review* menyimpulkan bahwa strategi intervensi PPARA yang menekan pemakaian antibiotik tertentu akan meningkatkan resistensi terhadap

Tabel 3 Penilaian Kualitas Pemakaian Antibiotik

Kesepakatan	Jumlah Penilaian (%)	Hasil Uji <i>Fleiss Cohen's Kappa</i>
Terapi antibiotik tepat	58 (52,73)	$P_a=0,79$
Terapi antibiotik tidak tepat (waktu, rute, dosis, interval, spektrum)	9 (8,18)	$P_e=0,49$
Terapi antibiotik tanpa indikasi (tidak ada infeksi)	8 (7,27)	$\kappa=0,59$
Tidak tercapai kesepakatan	35 (31,82)	$SE=0,03$
Total	110 (100)	$p=0$

Keterangan: P_a =proporsi penilai yang setuju; P_e =proporsi penilai yang tidak setuju; κ =koefisien kappa; SE =standard error; p =signifikansi; CI =derajat kepercayaan.

antibiotik alternatif yang tidak ditekan.^{16,17}

Kualitas pemakaian antibiotik

Hasil penilaian kualitas pemakaian antibiotik selama tiga bulan ini menunjukkan sebanyak 52,73% regimen diklasifikasikan sebagai pemakaian antibiotik yang tepat. Sebanyak 8,18% diklasifikasikan pemakaian antibiotik yang tidak tepat (alur Gyssens kategori I–IV), sedangkan pemakaian antibiotik tanpa indikasi ditemukan pada 8 regimen atau 7,27% (alur Gyssens kategori V). Sebanyak 31,82% sisanya tidak dicapai suatu kesepakatan antar ketiga penilai.

Pemakaian yang dinilai tidak tepat terdiri dari kategori IIa, IIb, IIIa dan IVa. Ketidaktepatan pada kategori II disebabkan oleh klinisi yang memahami kebutuhan untuk menyesuaikan dosis dan interval, tetapi tidak dilakukan penyesuaian karena menimbang berat risiko perkembangan infeksi dan resistensi bakteri penginfeksi pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) stadium akhir.¹⁸

Pemakaian antibiotik tanpa indikasi dapat disebabkan di antaranya oleh *corticosteroid-induced leukocytosis*, hipertermia pascastrok perdarahan, dan leukositosis karena inflamasi akibat trauma atau infeksi virus.¹⁹ Dalam penelitian oleh Hadi dkk. di sebuah Rumah Sakit Umum Daerah pascapenerapan PPRA pada tahun 2012 diperoleh bahwa sebanyak 34,7% terapi antibiotik dikategorikan tepat dan 30,6% diberikan tanpa indikasi. Kualitas penggunaan antibiotik dalam penelitian ini dapat dikatakan sudah baik (52,73% terapi antibiotik tepat dan 7,27% tanpa indikasi) jika dibandingkan hasil penelitian Hadi dkk.²⁰

Gabungan dari penilaian kualitas antibiotik diuji menggunakan *Fleiss Cohen's Kappa* untuk melihat tingkat kesepakatan antarpenilai. Dari hasil uji *kappa*, diketahui bahwa nilai κ 0,59 (0,53–0,65; derajat kepercayaan 95%) yang berarti terdapat kesepakatan yang cukup baik di antara ketiga penilai. Hasil uji *kappa* juga menunjukkan bahwa kesepakatan yang

tercapai ini berbeda bermakna ($p=0$; $p<0,05$) dengan apa yang dicapai secara kebetulan.

Kajian luaran klinis

LOS yang panjang dalam penelitian ini dapat disebabkan pola penyakit dan komorbiditas pasien-pasien dalam penelitian ini didominasi oleh penyakit kronis, sehingga mempersulit penanganan kondisi pasien-pasien di ICU dan umumnya dihubungkan dengan waktu LOS yang panjang.²¹ Mortalitas terkait infeksi pada periode penelitian ini adalah sebesar 44,68%. Hal ini didukung data statistik dari *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), bahwa tingkat kematian pasien ICU non-koroner (non-ICCU) karena infeksi atau sepsis berkisar hingga 45% dan berada pada posisi kedua setelah *multi organ failure* dengan tingkat kematian berkisar 20–50%.^{22,23} Selain didukung oleh data pola penyakit dan komorbiditas, data skor APACHE II pada populasi pasien dalam penelitian ini menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien memiliki prognosis yang kurang baik dengan perkiraan kematian berkisar 73–88%.²⁴

Risiko infeksi nosokomial meningkat seiring dengan pola penyebaran komorbiditas PGK dan diabetes melitus (DM), terutama karena sebagian besar pasien menggunakan ventilasi mekanik dalam jangka waktu panjang. Oleh karena itu, angka insiden infeksi saluran pernafasan bawah menjadi yang paling banyak dengan proporsi 62,5% baik VAP, maupun HAP yang kemudian berkembang menjadi VAP akibat pemakaian ventilator.²⁵

Berdasarkan hasil studi literatur, pengaruh implementasi intervensi ASP (PPRA) terhadap luaran klinis masih belum dapat disimpulkan. Sebagian penelitian menunjukkan penurunan atau tidak ada perubahan LOS, mortalitas, dan insiden infeksi nosokomial.^{16,17,25} Akan tetapi, belum dapat disimpulkan dengan tegas bahwa penurunan tersebut disebabkan oleh ASP, karena luaran klinis merupakan variabel yang multi-faktorial. Meskipun secara umum

luaran klinis yang teramati menunjukkan hasil yang kurang baik, tetapi evaluasi proses pemakaian antibiotik menunjukkan kualitas pemakaian antibiotik yang cukup baik dengan lebih dari 50% terapi dinilai tepat indikasi.

Kajian luaran mikrobiologis

Dari pengumpulan hasil kultur, ditemukan bahwa isolat terbanyak adalah *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, dan juga *Acinetobacter baumannii*. Ketiga isolat tersebut masih memiliki tingkat kepekaan yang baik terhadap antibiotik-antibiotik yang lazim dipakai. Selain itu, belum ditemukan bakteri *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vancomycin Resistant Enterococci* (VRE), dan *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL) selama penelitian, sehingga disimpulkan bahwa pola penyebaran resistensi masih terkendali.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah desain penelitian dengan kelompok tunggal tanpa pembanding berupa studi deskriptif. Rekomendasi IDSA untuk melihat pengaruh ASP yang disarankan adalah desain penelitian ITS, Cluster-RCT, Non-RCT atau RCT.²⁶ Keterbatasan lainnya adalah jumlah sampel yang kecil dengan waktu pengamatan pendek secara potong lintang. Penelitian-penelitian lain yang bertujuan untuk melihat efek dari PPRA berlangsung dalam durasi panjang dan jumlah pasien besar.^{10,16-17,27} Dari segi alat, alur Gyssens belum dapat memotret semua kualitas terapi antibiotik, terbukti dari ditemukannya beberapa kasus yang membutuhkan kombinasi antibiotik. Keperluan kombinasi antibiotik tidak terdeteksi pada alur Gyssens.

Di sisi lain, kekuatan penelitian ini yaitu komprehensivitas data, yang meliputi evaluasi proses, luaran klinis, serta mikrobiologis. Penggunaan populasi pasien ICU membuat efek PPRA menjadi dapat lebih terlihat karena jumlah pemakaian antibiotik yang tinggi di ICU. Di samping itu, meskipun penelitian

ini bersifat potong lintang, namun peneliti mengikuti prospektif semua pasien sehingga kelengkapan data terjamin dan tidak ada pengasumsian kondisi pasien.

Simpulan

Jumlah pemakaian antibiotik adalah 151,63 DOT/100 hari-pasien. Kualitas pemakaian antibiotik adalah 52,73% tepat; 8,18% tidak tepat; 7,27% tidak ada indikasi; 31,82% tidak dicapai kesepakatan di antara ketiga penilai ($\kappa=0,59$, $p<0,05$). Lama tinggal di ICU yaitu $7,17\pm 1,9$ hari (CI 95%); mortalitas terkait infeksi 44,68%; dan infeksi nosokomial terbanyak adalah HAP/VAP 62,5%. Belum tampak penyebaran bakteri multi-resisten di ICU Rumkital dr. Ramelan.

Pendanaan

Penelitian tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):371–87. doi: 10.1038/nrd3975
2. National Institute of Allergy and Infectious Disease. What is drug resistance? [Accessed on: 21st July 2016]. Available from: <http://niaid.nih.gov>
3. Septimus EJ, Owens RC. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):S8–14. doi: 10.1093/cid/cir363
4. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus

- EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–77. doi: 10.1093/cid/ciw118
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
 6. Lestari ES, Severin JA. Antimicrobial resistance in Indonesia: Prevalence, determinants and genetic basis. Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam; 2009.
 7. Mardiasuti HW, Karuniawati A, Kiranasari A, Kadarsih R. Emerging resistance pathogen: Recent situations in Asia, Europe, the United States of America, Middle East and Indonesia. *Maj Kedokt Indones.* 2007;57(3):75–9.
 8. Duerink DO, Lestari ES, Hadi U, Nagelkerke NJ, Severin JA, Verbrugh HA, et al. Determinants of carriage of resistant *Escherichia coli* in the Indonesian population inside and outside hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):377–84. doi: 10.1093/jac/dkm197
 9. Hadi U, Qiptiyah M, Paraton H. Problem of antibiotic use and antibiotic resistance in Indonesia: Are we really making progress? *Indones J Trop Infect Dis.* 2013; 4(4):5–8. doi: 10.20473/ijtid.v4i4.222
 10. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: Comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5): 664–70. doi: 10.1086/511640
 11. Septimus E. Antimicrobial stewardship—qualitative and quantitative outcomes: The role of measurement. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(11):433. doi: 10.1007/s11908-014-0433-x
 12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45(3):486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.
 13. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):e132–73. doi: 10.1093/cid/cis346.
 14. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–64. doi: 10.1086/649554
 15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61–111. doi: 10.1093/cid/ciw353
 16. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1223–30. doi: 10.1093/jac/dkr137
 17. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.*

- 2016;60(8):4840–52. doi: 10.1128/AAC.00825-16
18. Wagner LA, Tata AL, Fink JC. Patient safety issues in CKD: Core curriculum in 2015. *Am J Kidney Dis.* 2016;66(1):159–69. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.343
 19. Naidech AM. Intracranial hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(9):998–1006. doi: 10.1164/rccm.201103-0475CI
 20. Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, Huis In't Veld D, et al. Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(7):698–707. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02014.x.
 21. Chan M, Ostermann M. Epidemiology of chronic dialysis patients in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract.* 2013;10(5772):194–208. doi: 0.5772/52424
 22. Society of Critical Care Medicine. Critical care statistics [Accessed on: 10th July 2017]. Available from: <http://www.sccm.org/Communications/Pages/CriticalCareStats.aspx>
 23. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1244–50. doi: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9
 24. De Rosa S, Samoni S, Villa G, Ronco C. Management of chronic kidney disease patients in the intensive care unit: Mixing acute and chronic illness. *Blood Purif.* 2017;43(1–3):151–62. doi: 10.1159/000452650
 25. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847–56. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
 26. McGregor JC, Furuno JP. Optimizing research methods used for the evaluation of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):S185–92. doi: 10.1093/cid/ciu540
 27. Rimawi RH, Mazer M a, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2099–107. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828e9863.

Satisfaction's Level of Hypertensive Patients towards Pharmacy Counseling with Al-Quran Based at Karya Sehat Pharmacy in Purwokerto, Banyumas Regency

Githa F. Galistiani, Much I. N. A. Wibowo, Rachmi Gladiawati, Dwi Merishandy
Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia

Abstract

Hypertension is a major cause of death in some countries. World Health Organization (WHO) estimated there are 11% of undetected hypertension in which 50% of them are living in developing countries such as Indonesia, with the incidence of 25.8%. Pharmaceutical counseling is one of the most comprehensive pharmacist services. Therefore, pharmacists' participation through counseling is needed to provide pharmacological therapy by administration of antihypertensive medication and nonpharmacological therapy, for instance by recital of Al-Quran during pharmaceutical therapy which become the objective of this study. This research aimed to determine satisfaction's level of hypertensive patients with the intervention of pharmaceutical counseling with Al-Quran based as well as effectiveness of the therapy. This research was conducted from February until March 2017 at Karya Sehat Pharmacy in Banyumas regency. This research is an experimental with post test only design group methods. Data in this study is quantitative data with questionnaires as research instruments. Result of this research showed that the satisfaction's level of patients with usual care counseling and Al-Quran based pharmacy counseling had CSI values of 73.55% and 72.63%, respectively. There is no difference of level of satisfaction between the two groups. Both of pharmacy counseling methods can be applied in pharmacy services to improve patients's satisfaction.

Keywords: Hypertension, patient's satisfaction, pharmaceutical counseling

Tingkat Kepuasan Pasien dalam Pelayanan Konseling Kefarmasian Berbasis Al-Quran di Apotek Karya Sehat Purwokerto, Kabupaten Banyumas

Abstrak

Hipertensi menjadi penyebab utama kematian di beberapa negara. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 11% pasien hipertensi di dunia yang tidak terdeteksi dan 50% di antaranya berada di negara berkembang, salah satunya di Indonesia dengan angka kejadian sebesar 25,8%. Konseling kefarmasian merupakan salah satu pelayanan apoteker yang komprehensif. Untuk itu, diperlukan partisipasi aktif apoteker melalui konseling di apotek yang mudah ditemui oleh masyarakat untuk memberikan terapi farmakologi berupa pemberian obat antihipertensi dan penyaranan terapi nonfarmakologi, salah satunya berupa penganjuran membaca Al-Quran pada saat melakukan konseling kefarmasian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat kepuasan pasien hipertensi yang mendapatkan intervensi konseling kefarmasian berbasis Al-Quran terhadap pelayanan apoteker serta efektivitas pengobatan pasien. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari–Maret 2017 di Apotek Karya Sehat Purwokerto, Kabupaten Banyumas. Metode penelitian ini menggunakan eksperimental dengan pendekatan *post test only groups design*. Jenis data yang digunakan merupakan data kuantitatif dengan bantuan kuesioner sebagai instrumen penelitian. Tingkat kepuasan pasien yang mendapatkan konseling kefarmasian *usual care* dan konseling kefarmasian berbasis Al-Quran masing-masing memiliki nilai CSI sebesar 73.55% dan 72.63%. Tidak terdapat perbedaan tingkat kepuasan antara kedua kelompok. Kedua metode konseling kefarmasian dapat diterapkan dalam pelayanan kefarmasian untuk meningkatkan kepuasan pasien.

Kata kunci: Hipertensi, kepuasan pasien, konseling kefarmasian

Correspondence: Githa F. Galistiani, M.Sc., Apt., Faculty of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Central Java 53182, Indonesia, email: githafungiegalistiani@ump.ac.id

Received: 13th January 2018, Accepted: 5th February 2018, Published: 1st March 2018

Introduction

High blood pressure or commonly known as hypertension is by now still becoming the most dangerous disease to cause death in the world. World Health Organization (WHO) assumes that there are 11% undetected hypertensive sufferers in the world in which 50% of them are living in several developing countries.^{1,2} In 2013, the number of case of hypertension in Indonesia reached 25.8% with Central Java becoming the most region with higher ratio of hypertension case, even compared to national ratio with only 26.4%.³ The case regarding to hypertension in Banyumas reached only 2.53% in 2014 with 3.618 total sufferers.⁴

Hypertension can actually be cured by pharmacological and non-pharmacological therapy; pharmacological therapy can be done by utilizing anti-hypertensive drugs to patients, while non-pharmacological therapy can be done through several methods in which one of them is by suggesting the sufferers to read the holy Al-Quran. Listening to Al-Quran is recommended by psychologists to improve mental health and achieving greater calm.⁵ Hence, the active support of pharmacists in handling an effective pharmacological and non-pharmacological counseling will help the sufferers understand about hypertension and the medical treatment they are undertaking.⁶

Through pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention, it is expected to raise patients' level of satisfaction towards pharmacists' service as well as effectiveness of treatment taken by them. Research regarding to this topic has never been conducted in any pharmacies in Banyumas regency. Based on that investigation, it is important to conduct a research aiming to figure out the difference of hypertensive patients' level of satisfaction to both pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention and the usual care one at Karya Sehat Pharmacy, Purwokerto, Banyumas regency.

The objectives of this research are to figure out hypertension patients' satisfaction's level at Karya Sehat Pharmacy in Purwokerto, Banyumas regency towards Al-Quran based pharmaceutical counseling and usual care counseling, and to figure out the difference of satisfaction's level of hypertensive patients' between pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention and the usual care or conventional counseling.

Methods

This study was an experimental research with posttest only group design approach. It was carried by giving pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention and usual care one by pharmacists. This research used questionnaire as an instrument filled by the respondents about their satisfaction after they have been given the counseling. Data of this research was quantitative obtained from the questionnaires. This research was approved by Medical Research Ethics Commission of Medical Faculty Universitas Jendral Soedirman with ref number 1344/KEPK/III/2017.

This research was conducted at Karya Sehat Pharmacy in Purwokerto, Banyumas regency, Central Java. Sample in this research were hypertensive patients who were in the meantime members of Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) at Karya Sehat Pharmacy and took prescriptions in the range time when this research was being conducted. Inclusion criteria were all respondents who have been diagnosed by doctor to have been suffering from hypertension, either level 1 or level 2 hypertension, were muslims, willing to be the sample of this research by signing informed consent, willing to take a therapy by utilizing hypertensive drugs, aged 18–75 years old, and not undertaking any meditation or relaxation therapy programs. Exclusion criteria included the respondents who were illiterate of either latin or hijaiyah alphabet,

and were no longer being member of Prolanis (have resigned from the program along the research was being conducted).

Data analysis was done by employing univariate analysis which were bivariate and Importance-Performance Analysis (IPA). Univariate analysis was used to describe the characteristics of respondents, while bivariate used to explain patients' satisfaction between two groups by doing Chi-Square statistic test with 95% confidence interval.⁷

Results

From Table 1, it can be seen that most of the respondents aged 56–65 years old with total of 26 respondents (47,3%). The distribution of respondents suffering from hypertension based on gender is female with total of 32 respondents (58,2%), meanwhile distribution of respondents suffering from hypertension based on their education level is high school students with total of 20 respondents (36,4%). The result of Chi-Square and Kolmogorov-Smirnov statistic tests showed p-value to age, gender and education level are 0.967, 0.480 and 0.676 respectively. Hence, there are no different proportion regarding to respondents'

characteristics in both groups.

Result of pharmaceutical counseling with Al-Quran based (experiment group) and usual care one (control group) shows that most of the respondents felt satisfied with the counseling. A total of 17 respondents (60.7%) considered pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention satisfying, meanwhile 16 respondents (59.3%) felt satisfied of usual care counseling. The result of Kolmogorov-Smirnov test as the alternative of Chi-Square test shows p-value of 0.167 (Table 2), so it can be concluded that there are no different proportion regarding to satisfactions' level of respondents in both groups.

Importance-Performance Analysis (IPA)

1. Quadrant analysis

Quadrant control analyze the average score of usual care pharmaceutical counseling and the expectation of usual care pharmaceutical counseling of each variable. The average score of the satisfaction (X) is 3.70, while the average score of the expectation (Y) is 3.90. These scores are then used as the quadrant limiting point. Hence, the cartesian diagram is divided into four categories: (a)

Table 1 Characteristics of Respondents

Characteristics	Experiment Group		Control Group		Total		p-value
	n	%	n	%	n	%	
Age							
<46 years	1	3.6	1	3.7	2	3.6	0.967**
46–55 years	6	21.4	3	11.1	9	16.4	
56–65 years	10	39.3	16	59.3	26	47.3	
>65 years	11	35.7	7	25.9	18	32.7	
Gender							
Female	15	53.6	17	63.0	32	58.2	0.480*
Male	13	46.4	10	37.0	23	41.8	
Education Level							
Elementary school	4	14.3	9	33.3	13	23.6	0.676**
Junior high school	3	10.7	3	11.1	6	10.9	
Senior high school	11	39.3	9	33.3	20	36.4	
College	10	35.7	2	7.4	12	21.8	
Not taking school	0	0	4	14.8	4	7.3	

Source: Primary data, 2017, *Chi-Square, **Kolmogorov-Smirnov

Table 2 The Influence of Pharmaceutical Counseling with Al-Quran Based and Usual Care Pharmaceutical Counseling on Patients' Satisfaction

Group	Satisfaction's Level						p
	Very Satisfied		Satisfied		Quite Satisfied		
	n	%	n	%	n	%	
Experiment Group	5	17.9	17	60.7	6	21.4	0,167
Control Group	4	14.8	16	59.3	7	25.9	
Total	9	16.4	33	60	13	23.6	

Source: Primary data, 2017

Quadrant I, these variables have satisfaction level below the average score, but it has quite high expectation level. The variables belong to quadrant I are variable: 1, 2, 6 and 9; (b) Quadrant II, these variables have high both satisfaction and expectation level. The variables belong to this category are: 8, 11, 12, 15 and 16; (c) Quadrant III, these variables have low expectation level and satisfaction level is also considered to be not really good by the respondents. The variables belong to this quadrant are: 3, 4, 5 and 10; (d) Quadrant IV, these variables have low expectation level, but have high satisfaction level. The variables belong to this category are: 7, 13 and 14 (Figure 1).

For pharmaceutical counseling Al-Quran based intervention, the average score of the satisfaction (X) is 3.63, while the average score of the expectation (Y) is 4.01, the scores are then used as quadrant limiting point, and the cartesian diagram is divided into as follows: (a) Quadrant I, these variables have satisfaction level below the average score,

but it has quite high expectation level. The variables belong to quadrant I are variable: 2, 7, 13, 14 and 16; (b) Quadrant II, these variables have high both satisfaction and expectation level. The variables belong to this category are: 1, 5 and 10; (c) Quadrant III, these variables have low expectation level and satisfaction level is also considered to be not really good by the respondents. The variables belong to this quadrant are: 9; (d) Quadrant IV, these variables have low expectation level, but have high satisfaction level. The variables belong to this category are: 3, 4, 6, 8, 11, 12 and 15 (Figure 2).

2. GAP analysis

Based on satisfaction and expectation GAP analysis towards usual care pharmaceutical counseling, 14 variables have negative score (Table 3). As the result, the satisfaction level on usual care pharmaceutical counseling is still below the respondents' expectation. However, there are two positive variables, that are variable 13 and 14 in tangible dimension

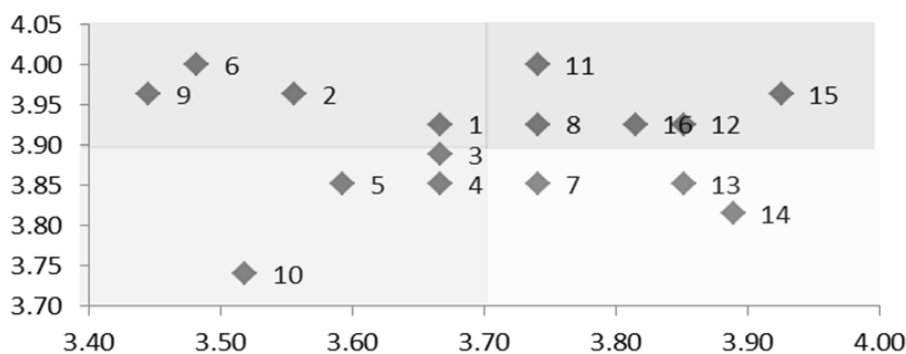


Figure 1 Cartesian Diagram of Satisfaction and Expectation of Usual Care Pharmaceutical Counseling

Table 3 GAP of Usual Care Pharmaceutical Counseling and Pharmaceutical Counseling with Al-Quran Based on Patients' Satisfaction

Dimension	Variable	Control Group				Experiment Group			
		(X)	(Y)	GAP	GAP Average/ Dimension	(X)	(Y)	GAP	GAP Average/ Dimension
Reliability	1	3.67	3.93	-0.26	-0.27	3.79	4.21	-0.43	-0.31
	2	3.56	3.96	-0.41					
	3	3.67	3.89	-0.22					
	4	3.67	3.85	-0.19					
Responsiveness	5	3.59	3.85	-0.26	-0.39	3.64	4.04	-0.39	-0.34
	6	3.48	4.00	-0.52					
Assurance	7	3.74	3.85	-0.11	-0.27	3.61	4.14	-0.54	-0.40
	8	3.74	3.93	-0.19					
	9	3.44	3.96	-0.52					
Empathy	10	3.52	3.74	-0.22	-0.19	3.68	4.07	-0.39	-0.33
	11	3.74	4.00	-0.26					
	12	3.85	3.93	-0.07					
Tangible	13	3.85	3.85	0.00	-0.02	3.79	4.21	-0.43	-0.31
	14	3.89	3.81	0.07					
	15	3.93	3.96	-0.04					
	16	3.81	3.93	-0.11					

Source: Primary data, 2017

in which shows the respondents' satisfaction towards variable 13 and 14 have fulfilled the respondents' expectation regarding to usual care pharmaceutical counseling service.

Discussion

This research was conducted from February until March 2017 at Karya Sehat Pharmacy located in Purwokerto, Banyumas regency. Data collection was done at Prolanis activity

that involved 28 respondents of experiment group and 27 respondents of control group. Pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention was given by pharmacists in Prolanis activity while the respondents took the drug prescription. . The experiment group respondents was suggested by the pharmacists to recite Al-Quran three times in a week for a month, the research by Mottaghi (2011) which stated that Al-Quran recitation can reduce the level of anxiety in athletes.⁸ The monitoring

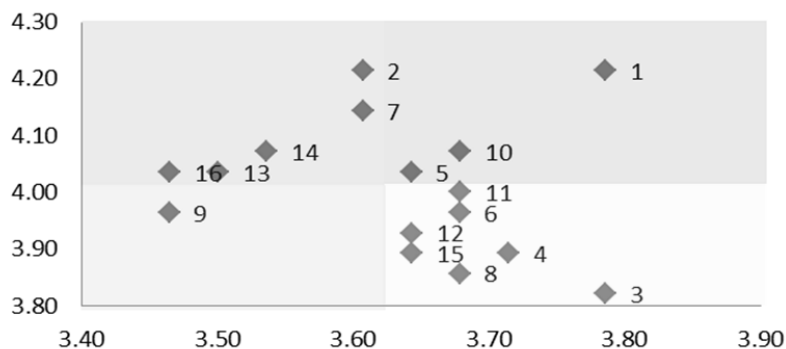


Figure 2 Cartesian Diagram of Satisfaction and Expectation of Al-Quran Based Pharmaceutical Counseling

on Al-Quran (Surah Ar-Rahman) reciting was done by utilizing SMS reminder and diary book intervention. In Prolanis activity in March, the respondents of experiment group were asked to fill out the questionnaire about pharmaceutical counseling with Al-Quran based, while control group respondents were asked to fill out the questionnaire about usual care pharmaceutical counseling.

Copstead and Jacquelyn (2005) stated that hypertension suffering is in line with increasing age. This happens because artery loses its elasticity as someone gets older where the chance of someone suffering from hypertension increases when they are in the age of 50–60 years old.⁹ The distribution of female is more than male respondents. This possibly happens because estrogen hormones in women decreases as they get older which can cause the hypertension.¹⁰ The distribution of respondents suffering from hypertension based on education level is senior high school students with total 20 respondents (36.4%).

GAP score of each variable and average GAP score of each dimension shows priority betterment, means the higher GAP score of a variable or a dimension, the more prioritized the betterment they should have.¹¹ In respect to this, the variables that should be prioritized are variable 6 and 9. Variable 6 is about how the pharmacists give information when the patients do not really understand about the drugs, meanwhile variable 9 is about the availability of an assurance if there is a mistake in usual care or conventional pharmaceutical counseling program in the future. Based on the GAP score of each dimension, the dimension that should be prioritized to have betterment is responsiveness dimension. The GAP score of respondents' satisfaction and expectation to pharmaceutical counseling with Al-Quran based is negative, which means that level of satisfaction in respondents to pharmaceutical counseling with Al-Quran based is still below the expectation. The variables that should be

prioritized to have betterment are: variable 2, which is about how the pharmacists give information about the drugs; and variable 14, which is about the completeness and the cleanliness of the instruments used. Based on the GAP average score of each dimension, the dimension that should be prioritized to have betterment is assurance dimension.

The CSI score of usual care pharmaceutical counseling is 73.55% and of pharmaceutical counseling with Al-Quran based intervention is 72.63% in the range of satisfaction level which is 66–80.99%.¹² So, all the attributes of usual care pharmaceutical counseling and pharmaceutical counseling with Al-Quran based are said to have been able to satisfy the respondents.

Conclusion

Based on the result of this research, it can be inferred that satisfaction's level of respondents in control group who received usual care or conventional pharmaceutical counseling is 73.55%. Although pharmaceutical counseling with Al-Quran based was a new intervention, it cannot be found any significant proportion of respondents' satisfaction's level between respondents who received pharmaceutical counseling with Al-Quran based and those who got conventional counseling (p -value=0.167). Generally speaking, pharmaceutical counseling with Al-Quran based has good potential to implement.

Acknowledgements

We thank all of the staff in Karya Sehat Pharmacy, Purwokerto, Banyumas Regency for their cooperation during this research.

Funding

This research was financially supported by Community Service and Research Board

(Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat) Universitas Muhammadiyah Purwokerto with grant number: A.11-III/587-S.Pj./LPPM/XI/2016.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

References

1. World Health Organization. A global brief hypertension: Silent killer, global public health disease. WHO Press: Switzerland; 2012.
2. Marković BB, Kranjčević K, Stojanović-Špehar S, Blažeković-Milaković S, Kern J, Botica MV, et al. Treatment of hypertension by general practitioners and hypertensive drugs expenditure in an urban environment. *Coll Antropol*. 2009; 33(1):71–6.
3. Department of Health Republic Indonesia. Basic health research (Riskesdas) 2013 [Accessed on: 4th September 2016]. Available at: <http://www.litbang.depkes.go.id>
4. Department of Health Republic Indonesia. Health profile of Banyumas Regency in 2014 [Accessed on: 11th October 2016] Available at: http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL_KAB_KOTA_2014/3302_Jateng_Kab_Banyumas_2014.pdf 2014.
5. Mahjoob M, Nejati J, Hosseini A, Bakhshani NM. The effect of Holy Quran voice on mental health. *J Religion Health*. 2014;55(1):38–42. doi: 10.1007/s10943-014-9821-
6. Puspitasari HP, Aslani P, Krass I. A review of counseling practices on prescription medicines in community pharmacies. *Rese Soc Adm Pharm*. 2009;5(3):197–210. doi: 10.1016/j.sapharm.2008.08.006.
7. Dahlan S. Statistics for medicine and health: Descriptive, bivariate, and multivariate, equipped with applications using SPSS. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
8. Mottaghi ME, Esmaili R, Rohani Z. Effect of Quran recitation on the level of anxiety in athletics. *Quarterly of Quran & Medicine*. 2011;1(1):1–4.
9. Copstead LC, Jacquelyn LB. Pathophysiology. Missouri: Elsevier Saunders; 2005.
10. Sugiharto A. Risk factors of grade II hypertension in the community [Accessed on: 10th April 2017]. Available at: <http://eprints.undip.ac.id/16523/1/>
11. Sudarno, Rusgiyono A, Hoyyi A, Listifadah. Quality services analysis and quality control services based on visitor perception. *Media Statistik*. 2011;4(1):33–45.
12. Pratama TA, Rahman T, Rahman N. Analysis of consumer satisfaction food bar Subang regency. Proceedings of National Seminar on Research and PKM of Science, Technology and Health. Bandung: Universitas Islam Bandung; 2011:2089–3582.

Effect of Combination of Slow Deep Breathing and Ice Therapy towards Comfort Level in Arteriovenous Fistula Insertion of Hemodialysis Patients in PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta

Nur Isnaini¹, Titiek Hidayati², Sri Sumaryani²

¹Faculty of Health Science, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia,

²Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

Abstract

Patients with chronic renal disease undergoing hemodialysis will have arteriovenous (AV) fistula insertion for 2–3 times a week or an average of ten punctures per month. Intervention of comfort technical with combination of slow deep breathing and ice therapy help to reduce discomfort due to AV fistula insertion. The objective of this research was to determine the effect of combination of slow deep breathing and ice therapy on comfort level of AV fistula insertion. This research was conducted from January until February 2015 at PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta. Type of this research is a quasi experiment with only post test group design with control group. The sample was divided into 20 patients in intervention group and 20 patients in control groups through simple random sampling technique. For each group, discomfort level was measured using Visual Analog Scale after AV fistula insertion. In intervention group, respondents were given a combination of deep breathing and ice therapy on acupuncture points LI4 10 minutes before insertion. The data were collected twice and analyzed of the difference between intervention group and control group using Chi-Square, Wilcoxon and Mann-Whitney test. There was a significant difference between intervention group and control group using Visual Analog Scale discomfort with $p=0.000$. Provision of comfort technical intervention with combination of slow deep breathing and ice therapy proved to improve the comfort of hemodialysis patients while undergoing insertion of AV fistula.

Keywords: AV fistula insertion, combination of slow deep breathing and ice therapy, comfort level

Pengaruh Kombinasi Nafas Dalam dan Terapi Es terhadap Level Kenyamanan Insersi Fistula Arteri-vena Pasien Hemodialisis di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Abstrak

Pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis akan mengalami insersi fistula arteri-vena (AV fistula) selama 2–3 kali seminggu atau rata-rata akan mengalami sepuluh tusukan setiap bulan. Intervensi *comfort technical* dengan kombinasi nafas dalam dan terapi es membantu mengurangi ketidaknyamanan akibat insersi AV fistula. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi nafas dalam dan terapi es terhadap level kenyamanan insersi AV-Fistula. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan Januari sampai Februari 2015. Jenis penelitian ini yaitu quasi eksperimental dengan *only post test group design with control group*. Sampel dibagi menjadi 20 pasien kelompok intervensi dan 20 pasien kelompok kontrol melalui teknik *simple random sampling*. Masing-masing kelompok dilakukan pengukuran ketidaknyamanan menggunakan *Visual Analog Scale* setelah insersi AV fistula. Pada kelompok intervensi, diberikan kombinasi nafas dalam dan terapi es pada titik akupunktur LI4 10 menit sebelum insersi. Pengambilan data dilakukan dua kali dan dianalisis perbedaan antara kelompok intervensi dan kontrol menggunakan uji *Chi-Square*, *Wilcoxon* dan *Mann-Whitney*. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol dengan menggunakan skala ketidaknyamanan *Visual Analog Scale* dengan nilai $p=0,000$. Pemberian intervensi *comfort technical* dengan kombinasi nafas dalam dan terapi es terbukti dapat meningkatkan kenyamanan pasien hemodialisis saat menjalani insersi AV-Fistula.

Kata kunci: Insersi AV fistula, kombinasi nafas dalam dan terapi es, level kenyamanan

Correspondence: Nur Isnaini, M.Kep., Faculty of Health Science, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Central Java 53182, Indonesia, email: nurisnaini@ump.ac.id

Received: 13th January 2018, Accepted: 5th February 2018, Published: 1st March 2018

Introduction

Hemodialysis (HD) is a major kidney function replacement in patients with endstage renal diseases (ESRD) before proceeding with the transplant.¹ A successful hemodialysis requires access to safe, durable and reliable vessels.² One best way to access the blood stream is through fistula.³ The installation of arteriovenous fistula (AV shunt/AV fistula) is the standard for vascular access in patients undergoing HD therapy.⁴ A study stated that most patients claimed to suffer severe pain, and most common cause is pain associated with arteriovenous access, headache, and also musculoskeletal pain.⁵ Study of 70 patients undergoing HD and measured by Visual Analogue Scale (VAS) during moderate pain reported that AV fistula insertion in 58.5% of the patients increased sharply at 30% and lightly at 11.5%. It is also mentioned that there is no relationship between occurrence of gender-related pain, shifts and time of HD,⁶ and the study concluded the need for pracannulation analgesia in order to improve comfortness during HD therapy procedures. Patients undergoing HD averagely experience ten AV fistula insertion every month and continuously until renal replacement therapy in the form of transplantation.⁷

One alternative way to overcome the pain due to insertion of AV fistula is to provide an independent action with comfort technical intervention through deep breathing relaxation technique. Deep breathing relaxation results in a stimulus input of incoming oxygen that can increase lung ventilation and hence induce relaxation. The relaxation eventually increase the homeostatic body and consequently reduce the pain due to AV fistula insertion.⁸ Research shows that the way of breathing affects autonomously and pain management.^{9,10}

Provision of ice therapy is also required in addition to inhalation to obtain anesthetic effects on the stabbing area, as the use of

cold sensation in ice therapy can inhibit pain in the nociceptor (skin pain receptors). The use of this cold sensation will also cause the pain transmembrane protein to not release the action potential as long as there is still a cold transducer. The cold effect will perform a competitive inhibitory action against pain due to insertion of AV fistula so that pain perception will decrease.¹¹ Giving ice therapy takes about 10 minutes with an area of 10–15 cm with ice temperature of 13.60 °C.¹²

Combination of deep breathing relaxation and ice therapy is needed to get the maximum effect in reducing pain.¹³ Pain management with deep breathing relaxation technique is useful for relaxing muscle skeletal spasms primarily due to increased prostaglandins. The effect will lead to vasodilation of blood vessels and increase blood flow to spasm and ischemic areas, hence stimulating body to release endogenous opioids, endorphins and enkephalin.¹⁴ Ice therapy placed at the point of large intestine 4 for 10 minutes before stabbing in the ipsilateral area may inhibit pain in the nociceptor part due to anesthesia effects.^{8,7,15}

Stimulation at the meridian points not only improves general circulation and circulation in certain organs, but also alters the skin's microcirculation in the area. When a meridian point is stimulated, the blood perfusion at this point will increase whereas at non-acupoint point the blood perfusion only changes slightly.¹⁶ The purpose of this study was to determine the effect of combination of deep breath and ice therapy on pain and comfort of arteriovenous fistula insertion of patients with chronic kidney disease and undergoing hemodialysis (HD) in PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta.

Methods

This research is a quantitative research using quasi-experimental method with only post-test group design. This research has passed

the ethical test which is proven by getting the certificate of ethical research ethics with ref number: 993/EP-FKIK-UMY/XII/2014. Total samples in this study were 40 patients, divided into 20 patients of intervention group and 20 patients of control group. Sampling technique used was probability sampling and simple random sampling models. Inclusion criteria in this study were patients in the age of 16–60 years undergoing hemodialysis three times a week, were awake and cooperative, arteriovenous patients with fistula, and did not experience pathological pain and the pain due to procedures outside of hemodialysis therapy. Exclusion criteria were patients who required more than one time in arteriovenous fistula insertion due to vascular disorders, and patients with neuropathy.

This study used two instruments: Numeric Rating Scale (NRS) to assess pain, and Visual Analogue Scale (VAS) to assess the discomfort. Data collection in both groups was conducted twice before they were categorized, tabulated, and summarized. Descriptive statistics used in the study was frequency, percentage, mean, and standard deviation. Wilcoxon and Mann-Whitney test were used to compare between the two groups with significance value of $p < 0.05$.

Results

Characteristics of respondents by age, gender, education, employment, and long history of the disease undergoing hemodialysis therapy in intervention and control group is shown in Table 1. Number of respondents between men and women are equal, which is 50% of male sex and 50% female. Most of the respondents were taking high school education (40%), did not work (57.5%), and had hypertension as their disease history (52.5%).

Table 2 shows result of pain scale (NRS) and discomfort (VAS) analysis in intervention and control group. In intervention group,

NRS on the first and second day had p-value of $p=0.034$ and VAS of $p=0.046$, meanwhile in control group, NRS on first and second day had p-value of $p=0.180$ and VAS of $p=0.317$. Comparison of AV fistula pain scale (NRS) between the intervention group and control group had significance value of $p=0.000$ and VAS of $p=0.000$ (Table 3).

Discussion

Mann-Whitney test result using NRS scale showed significant differences in intervention and control group ($p=0.000$). Measurement using VAS assessment of Kolcaba discomfort also obtained the same p-value, which means that there are significant differences between control group and the inconvenience of the intervention group.

Research on postoperative appendicitis patients with pre-post method showed average pain scale difference in pretest-posttest of control group was 2.30, while average pain scale difference of intervention group before and after the administration of engineering deep breathing and relaxation massage was 3.50. Result of statistical test of intervention and control group was $p=0.000$ ($p < 0.05$).¹⁷

Result of a supporting research in which relaxation breathing techniques was given in less than 10 beats per minute and given long inhalation phase in patients with mild head injury who experienced an acute headache showed significant mean differences of acute headache intensity patients with mild head injury between intervention and control groups after the breathing techniques in the value of $p=0.000$ ($p < 0.05$).¹⁰

Mechanism of deep breathing relaxation exercises to decrease pain intensity due to AV fistulas insertion in patients undergoing HD is associated with conscious action to regulate breathing deeply and slowly. Slow breathing can stimulate autonomic nervous response via neurotransmitter to release endorphins affecting

Table 1 Distribution of Respondents in Hemodialysis Room PKU Muhammadiyah Hospital of Yogyakarta

Variable	Intervention (n=20)		Control (n=20)		Total	Percentage (%)
	n	%	n	%		
Age						
20–30	1	5	2	10	3	7.5
31–40	3	15	4	20	7	17.5
41–50	4	20	6	30	10	25
51–60	12	60	8	40	20	50
Gender						
Male	13	65	7	35	20	50
Female	7	35	13	65	20	50
Education						
Elementary School	3	15	6	30	9	22.5
Junior High School	4	20	3	15	7	17.5
Senior High School	8	40	8	40	16	40
Academician	5	25	3	15	8	20
Occupation						
Civil Servant	2	10	-	-	2	5
Private Employee	1	5	1	5	2	5
Entrepreneur	3	15	1	5	4	10
Retired	5	25	4	20	9	22.5
Unemployed	9	45	14	70	23	57.5
Story Disease						
Diabetes Mellitus	5	25	3	15	8	20
Hypertension	7	35	14	70	21	52.5
Supplement Drink	3	15	2	10	5	12.5
Drug	1	5	-	-	1	2.5
Urolithiasis	-	-	1	5	1	2.5
Others	4	20	-	-	4	10
Time of Hemodialysis						
1–3 th	7	35	10	50	17	42.5
4–6 th	7	35	7	35	14	35
7–10 th	4	20	2	10	6	15
>10 th	2	10	1	5	3	7.5

sympathetic nerve responses to decrease and increase parasympathetic response.¹⁴

Ice therapy combination which was given to maximize the effect of anesthetic arising from cold sensation can inhibit pain in the nociceptors (pain receptors in the skin) so that the transmembrane protein pain can not be put out of action potentials during cold there transducer. Through competitive inhibition action, cold sensation will inhibit pain transmission.¹¹

Research on 30 patients undergoing HD which divided into three groups: placebo, no intervention, and ice therapy administration, found that use of ice therapy is more effective

in reducing pain than the other two groups with value of $p=0.00$.⁷ Research with the use of cryotherapy in the contralateral area prior to insertion of AV fistula at the point of large intestine 4 for 10 minutes in the two groups of respondents obtained the value of $p=0.001$ and significantly reduced pain in the experimental group performed cryotherapy.¹⁵

Another research showed that using ice massage with acupressure energy meridian points large intestine 4 (LI4) is effective in reducing labor pain during contractions. Our body can tolerate temperatures within a certain range. Normal skin surface temperature is 34 °C, but the temperature receptors can adapt

Table 2 Comparison of Scale of Pain (NRS) and Discomfort (VAS) on First (I) and Second (II) Day in Intervention and Control Group

Group	n	Variable	Mean	Z	p-value
Intervention	20	NRS I–NRS II	3.00	–2.121	0.034*
		VAS I–VAS II	2.50	–2.000	0.046*
Group	20	NRS I–NRS II	3.00	–1.342	0.180
		VAS I–VAS II	1.00	–1.000	0.317

*p<0.05

to the local temperature in which between 15–45 °C. This study used ice cubes with 13.6 °C temperature and diameter of 2–3 cm, then it was put into gloves and tied after placed in the area of large intestine, after four respondents were instructed to perform deep breathing relaxation beforehand.¹⁸

Rational use of cold is to inhibit pain sensation, which is based on the principles of anatomy and physiology of nociceptors (pain) on the skin. When the sensory nerve fibers exposed to something extreme, the sensory nerve fibers will give pain signals to the brain to interpret the presence of pain.¹¹ Ice therapy will induce on location of ice massage and also will affect the spinal marrow through the neurological and vascular mechanisms. Therapy using ice with a depth of two to four inches will lower the threshold activation and network nociceptor pain nerve conduction velocity signal and will produce a local anesthetic effect called cold induced neuropraxia.⁷

Li point 4 or often called the Hegu point is a point located between the index finger and thumb of one lane meridian points. A theory of modern Chinese traditional acupuncture (TCM) mentioned that one of the effects of acupuncture is to do a special

sensation meridian points on the same side (ipsilateral) associated with changes in blood perfusion in the meridians. Stimulation of the meridian points not only improve the general circulation and circulation in certain organs, but also changing the microcirculation of the skin in that area. When a meridian points are stimulated, the blood perfusion at this point will increase while at the point of non-acupoint blood perfusion changes little.¹⁶

Combination of two pain management techniques: deep breathing relaxation technique and ice therapy, is needed to get the maximum effect in reducing pain. Research showed that deep breathing relaxation combined with a cold compress is more effective to reduce pain in the active phase of the first stage compared with relaxation breathing only (p=0.00213). Pain management with breathing relaxation technique is useful to relax skeletal muscles that experiencing spasms caused by increased prostaglandin causing vasodilation of blood vessels, thereby increasing the blood flow to the areas experiencing spasms and ischemic and believed to stimulate the body to release endorphins that endogenous opioids and enkephalin.⁸ Meanwhile ice therapy through providing ice packs which placed in the large intestine point 4 for ten minutes before the

Table 3 Distribution Ratio of Scale of Pain (NRS) and Discomfort (VAS) of AV Fistula Insertion in Intervention and Control Group

Variable	Group	n	Mean	Z	p-value
NRS	Intervention	20	10.50	–5.502	0.000
	Control		30.50		
VAS	Intervention	20	10.60	–5.489	0.000
	Control		30.40		

*p<0.05

stabbing in ipsilateral area is able to inhibit pain in the nociceptors as its effect can induce anesthesia.^{7,15}

Giving comfort technical intervention with combination of breathing relaxation and ice therapy proved to be effective in reducing the level of pain and discomfort due to insertion of AV fistula. Relaxation breathing resulted in stimulus input of oxygen into the lungs can increase ventilation so as to cause relaxation. The relaxation will increase the homeostasis of the body so that the effects can reduce the pain caused by the insertion of AV fistula.⁸

Conclusion

Combination of slow deep breathing relaxation and ice therapy affect the pain and discomfort of AV fistula insertion in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis therapy.

Acknowledgement

We would like to thank the research team for the help in literature search and improvement of writing, also head of hemodialysis room of PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta who was willing to be an assistant in this study, and lastly all the respondents for the participation.

Funding

This research was funded entirely by the Muhammadiyah University of Purwokerto.

Conflict of Interest

All authors state that there is no potential conflict of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Vandecasteele SJ, Kurella Tamura M. A patient-centered vision of care for ESRD: Dialysis as a bridging treatment or as a final destination? *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(8):1647–51. doi: 10.81/ASN.2013101082.
2. Kumbar L, Karim J, Besarab A. Surveillance and monitoring of dialysis access. *Int J Nephrol.* 2012;2012(649735):1–9 doi: 10.1155/2012/649735.
3. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipito N, Barilla D, Spinelli F, et al. Vascular access for hemodialysis: Current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7(1):281–94. doi:10.2147/IJN.RD.S46643.
4. National Kidney Foundation. CKD-EPI creatinine equation [Accessed on: 21st December 2017]. Available at: <http://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation>.
5. Brkovic T, Burilovic E, Puljak L. Prevalence and severity of pain in adult end-stage renal disease patients on chronic intermittent hemodialysis: A systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10:1131–50. doi: 10.2147/PPA.S103927
6. da Silva OM, Rigon E, Dalazen JVC, Bissoloti A, Rabelo-Silva ER. Pain during arteriovenous fistula cannulation in chronic renal patients on hemodialysis. *Open J Nurs.* 2016;6(12):1028–37. doi: 10.4236/ojn.2016.612098
7. Sabitha PB, Khakha DC, Mahajan S, Gupta S, Agarwal M, Yadav SL. Effect of cryotherapy on arteriovenous fistula puncture-related pain in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol.* 2008;18(4):155–8. doi: 10.4103/0971-4065.45290.
8. Hinkle JL, Cheever KH. Brunner and Suddarth's textbook of medical-surgical nursing. Philadelphia: EGC; 2013.
9. Busch V, Magerl W, Kern U, Haas J, Hajak G, Eichhammer P. The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing-

- an experimental study. *Pain Med.* 2012; 13(2):215–28. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01243.x
10. Tarwoto. Effect of slow deep breathing exercise against acute headache intensity in patients mild head injury (thesis). Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.
 11. Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature.* 2007;448(7150):204–8. doi: 10.1038/nature05910
 12. Hughes J. Pain management: From basics to clinical practice. London: Churchill Livingstone; 2008.
 13. Suparni. The differences in effectiveness relaxation and cold compress to pain of childbirth I active phase period: A study on maternal Pekalongan regency year 2014 (thesis). Semarang: Universitas Diponegoro; 2014.
 14. The Associated Press. Breathe deep to lower blood pressure, doc says: Experiment suggest slow breathing helps break down the salt we eat. [Accessed on: 2nd November 2017] Available at: http://www.nbcnews.com/id/14122841/ns/health-heart_health/t/breathe-deep-lower-blood-pressure-doc-says/#.Wp7GsWpubIU
 15. Endiyono. The effect of cryotherapy on the level of pain perception on insertion arteriovenosa fistula hemodialysis patients in Margono Soekarjo Hospital Purwokerto (thesis). Bandung: Universitas Padjajaran; 2013.
 16. Hsiu H, Hsu WC, Hsu CL, Huang SM. Assessing the effects of acupuncture by comparing needling the hegu acupoint and needling nearby nonacupoints by spectral analysis of microcirculatory laser Doppler signals. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:435928. doi: 10.1093/ecam/neq073
 17. Yusrizal Y, Zamzahar Z, Anas E. The effect of relaxation techniques in breath and massage against pain scale reduction in post patients appendectomy in the surgery room RSUD DR. M. Zein Painan year 2012. *Jurnal Ners Keperawatan.* 2012; 8(2):138–46.
 18. Can HO, Saruhan A. Evaluation of the effects of ice massage applied to large intestine 4 (hegu) on postpartum pain during the active phase of labor. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2015;20(1):129–38.

Perbandingan Efektivitas Ampisilin dengan Ampisilin-Gentamisin pada Pasien Balita dengan Pneumonia

Salma H. California¹, Rano K. Sinuraya², Eli Halimah², Anas Subarnas²

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

Abstrak

Pneumonia merupakan salah satu penyebab utama kematian anak usia di bawah lima tahun (balita) di dunia. Terapi antibiotik untuk pneumonia biasanya dipilih secara empirik karena mikroorganisme penyebab pneumonia belum dapat diketahui saat diagnosis. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas terapi antibiotik empirik pneumonia dengan menggunakan ampicilin tunggal maupun dikombinasikan dengan gentamisin pada balita yang dirawat dengan pneumonia di salah satu rumah sakit di kota Bandung pada tahun 2013–2015. Metode penelitian yang digunakan adalah potong lintang dengan pengambilan data sekunder secara retrospektif. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *Chi Square*, uji *Fisher*, dan uji *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas antara pasien yang diterapi menggunakan ampicilin maupun ampicilin-gentamisin dari parameter perbaikan batuk ($p=0,381$), sesak ($p=0,294$), demam ($p=0,405$), maupun laju pernapasan ($p=0,306$), namun terdapat perbedaan pada lama hari rawat ($p<0,001$). Tidak adanya perbedaan efektivitas pada parameter perbaikan gejala (sesak dan batuk) dan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan) tersebut dapat menjadi dasar untuk rekomendasi penggunaan ampicilin tunggal sebagai pilihan terapi utama pada pasien pneumonia balita. Selain pertimbangan efektivitas terapi, pemberian terapi antibiotik harus memperhatikan aspek lain seperti pola kepekaan bakteri, risiko efek samping pada pasien, serta efektivitas biaya.

Kata kunci: Anak, antibiotik, efektivitas, pneumonia, terapi empirik

Effectiveness of Ampicillin and Ampicillin-Gentamicin for Children under Five Years Old with Pneumonia

Abstract

Pneumonia was one of the main causes of mortality in children aged under five years old. Empirical antibiotic therapy was usually selected in pneumonia because the microorganisms have not been known at diagnosis. The purpose of this study was to compare the effectiveness of empirical antibiotic therapy using ampicillin or ampicillin-gentamicin for children aged under five years old with pneumonia at one hospital in Bandung in period of 2013–2015. The method used in this study was cross-sectional method with retrospective data collection. Collected data were analyzed using Chi-Square, Fisher, and Mann-Whitney methods. The results showed that there was no difference in effectiveness between patients treated with ampicillin and ampicillin-gentamicin from improvement of cough ($p=0.381$), shortness of breath ($p=0.294$), fever ($p=0.405$), and respiratory rate ($p=0.306$) parameters but there was a difference in length of stay ($p<0.001$). Therefore, it might be the basis for the use of a single ampicillin as a primary treatment option in pneumonia for children aged under five years old. In addition, antibiotic therapy should consider other aspects such as bacterial susceptibility patterns, the risk of side effects in patients, as well as cost effectiveness.

Keywords: Antibiotic, children, effectiveness, empirical therapy, pneumonia

Korespondensi: Salma H. California, M.Farm., Apt., Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* salmahudacalifornia@gmail.com

Naskah diterima: 3 Agustus 2017, Diterima untuk diterbitkan: 13 Desember 2017, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Pneumonia adalah infeksi akut yang dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti virus, jamur, dan bakteri.¹ Secara global, pneumonia merupakan salah satu penyebab utama kematian pada anak usia di bawah 5 tahun (balita). Indonesia merupakan salah satu dari 24 negara dengan jumlah kematian balita tertinggi di dunia.² Pada tahun 2015, angka cakupan penemuan pneumonia pada balita meningkat menjadi 63,45%. Jika dibandingkan tahun 2014, angka kematian pada balita yang disebabkan oleh pneumonia mengalami peningkatan sebesar 0,16% pada tahun 2015.¹

Penyebab kematian pada balita dengan pneumonia yaitu hipoksia atau sepsis (infeksi menyeluruh).³ Pneumonia memiliki gejala yaitu demam, menggigil, sesak napas, batuk, mengeluarkan dahak, dan sakit kepala. Infeksi pneumonia mengenai jaringan paru. Karena mikroorganisme penyebab pneumonia masih belum dapat diketahui saat diagnosis, terapi antibiotik untuk pneumonia biasanya dipilih secara empirik.^{4,5}

World Health Organization (WHO) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyatakan bahwa antibiotik yang digunakan sebagai terapi lini pertama untuk pneumonia pada anak usia balita adalah ampicilin yang dikombinasikan dengan gentamisin.^{3,6} Namun pada praktik pelaksanaan terapi, antibiotik ampicilin digunakan secara tunggal dan masuk dalam panduan terapi di rumah sakit sebagai terapi empirik untuk pneumonia pada balita. Bila dibandingkan dengan ampicilin tunggal, kombinasi ampicilin dengan gentamisin lebih banyak direkomendasikan dan dinyatakan efektif untuk mengatasi pneumonia pada anak.^{3,6-9} Terapi antibiotik dinyatakan efektif apabila pasien balita yang mendapat terapi adekuat dapat menunjukkan perbaikan tanda dan gejala klinis dalam 48–72 jam.⁹

Ketika perbaikan pada tanda dan gejala

klinis tidak terjadi, maka hal tersebut dapat dinyatakan sebagai kegagalan terapi. Tingkat kegagalan terapi dan kematian lebih tinggi apabila persepsan regimen antibiotik pada pasien pneumonia tidak sesuai dengan panduan terapi.^{10,11} Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai juga dapat mengakibatkan perkembangan suatu resistensi antibiotik.^{12,13} Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas terapi empirik pneumonia dengan menggunakan ampicilin tunggal dengan ampicilin-gentamisin pada balita yang dirawat dengan pneumonia.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan pengambilan data sekunder secara retrospektif. Kriteria inklusi adalah pasien anak berusia di bawah 5 tahun dengan diagnosis keluar yaitu pneumonia dan pernah menjalani rawat inap pada periode 1 Januari 2013–31 Desember 2015 di salah satu rumah sakit di kota Bandung, serta mendapatkan terapi antibiotik parenteral ampicilin maupun ampicilin-gentamisin. Pasien dengan terapi antibiotik intravena selama kurang dari tiga hari dieksklusikan. Pasien dengan penyakit penyerta seperti asma, tuberkulosis, sepsis, penyakit ginjal akut, penyakit ginjal kronik, atau kanker dieksklusikan dari penelitian ini.

Estimasi besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus estimasi besar sampel untuk proporsi populasi sebagai berikut:¹⁴

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 P (1 - P)}{d^2}$$

Keterangan:

- $Z_{1-\alpha/2}^2$: ketetapan statistik= 1,96;
- d : presisi hasil akhir yang diperoleh dengan hasil yang sesungguhnya= 0,10;
- P : estimasi hasil efektivitas dari penelitian sebelumnya= 0,5;
- n : besar sampel= 96,04 orang= 97 orang.

Data sekunder pasien yang diperoleh dari rekam medis rumah sakit meliputi tanda dan gejala, hasil laboratorium, hasil pemeriksaan radiologi, dan lamanya hari rawat di rumah sakit. Data demografi ditampilkan secara deskriptif. Perbandingan efektivitas terapi antara antibiotik parenteral ampisilin maupun ampisilin-gentamisin dianalisis secara statistik. Dalam uji statistik yang dilakukan, antibiotik yang digunakan merupakan variabel bebas, sedangkan efektivitas terapi yang dilihat dari perbaikan tanda, gejala, serta lama hari perawatan merupakan variabel terikat. Uji statistik dilakukan menggunakan uji *Chi-Square*, uji *Fisher*, serta uji *Mann-Whitney*.

Penelitian ini telah memenuhi aspek etik dengan surat izin etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran nomor 256/UN6.C10/PN/2017.

Hasil

Dari sebanyak 1.231 rekam medis pasien pneumonia anak berusia balita yang pernah menjalani rawat inap pada periode 1 Januari 2013 sampai dengan 31 Desember 2015 di salah satu rumah sakit di kota Bandung yang dapat ditelusuri, sebanyak 181 rekam medis termasuk dalam kriteria inklusi. Distribusi pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan

jenis kelamin pasien, diperoleh kesimpulan bahwa pasien anak usia balita yang lebih banyak menderita pneumonia adalah laki-laki (70,17%), sedangkan kelompok usia pasien yang paling banyak menderita pneumonia adalah kelompok usia 1–11 bulan (47,51%) dan 12–23 bulan (39,78%). Dari keseluruhan pasien, 103 orang mendapat terapi ampisilin tunggal sedangkan 78 orang mendapat terapi ampisilin-gentamisin. Jumlah salah satu kelompok lebih kurang dari hasil perhitungan estimasi besar sampel sehingga analisis data menggunakan data populasi.

Efektivitas yang dilihat dari perbaikan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan dan perbaikan gejala (sesak dan batuk) serta lamanya hari perawatan dapat dilihat pada Tabel 2. Tanda dan gejala merupakan data kategorik sehingga dapat dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* atau uji *Fisher* untuk mengetahui perbedaan antara pasien yang mendapat terapi ampisilin dan ampisilin-gentamisin. Hari perawatan merupakan data numerik. Distribusi lama hari rawat dinilai menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan diperoleh hasil bahwa distribusi lama hari rawat tidak normal, oleh karena itu dilakukan analisis dari perbandingan efektivitas pada parameter lama hari rawat dengan uji *Mann-Whitney* karena lama hari rawat merupakan variabel numerik distribusi data tidak normal.

Tabel 1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Obat

Demografi	Ampisilin (n=103)		Ampisilin-Gentamisin (n=78)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Jenis Kelamin						
Laki-laki	73	70,87	54	69,23	127	70,17
Perempuan	30	29,13	24	30,77	54	29,83
Usia						
<1 bulan	0	0	1	1,28	1	0,56
1–11 bulan	47	45,63	39	50,00	86	47,51
12–23 bulan	42	40,78	30	38,46	72	39,78
24–35 bulan	10	9,71	3	3,85	13	7,18
36–47 bulan	2	1,94	4	5,13	6	3,31
47–59 bulan	2	1,94	1	1,28	3	1,66

Tabel 2 Efektivitas Berdasarkan Jenis Obat

Parameter	Ampisilin (n=103)		Ampisilin-Gentamisin (n=78)		Total		Nilai p
	n	%	n	%	n	%	
Batuk							
Tidak ada perbaikan	79	76,7	64	82,1	143	79,1	0,381*
Ada perbaikan	24	23,3	14	17,9	38	20,9	
Sesak							
Tidak ada perbaikan	54	52,4	47	60,2	101	55,8	0,294*
Ada perbaikan	49	47,6	31	49,8	80	44,2	
Demam							
Tidak ada perbaikan	2	1,9	4	5,1	6	3,3	0,405**
Ada perbaikan	101	98,1	74	94,9	175	96,7	
Laju Pernapasan							
Tidak ada perbaikan	14	13,6	15	19,2	29	16,0	0,306*
Ada perbaikan	89	86,4	63	80,8	152	84,0	
Lama Hari Rawat							
<5 hari	35	33,98	14	17,95	49	27,1	0,000***
5–9 hari	64	62,14	57	73,08	121	66,9	

Pembahasan

Dari hasil penelitian, pasien balita yang lebih banyak menderita pneumonia adalah kelamin laki-laki dengan persentase sebesar 70,17%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa laki-laki lebih rentan terhadap infeksi saluran napas bagian bawah.¹⁵ Kekebalan perempuan dapat terjadi karena respon imun Th1 yang lebih baik dibandingkan laki-laki.¹⁶

Jumlah terbanyak anak usia balita dengan diagnosis utama pneumonia terdapat pada kelompok usia 1–11 bulan dan 12–23 bulan dengan persentase masing-masing sebesar 47,51% dan 39,78%. Hal ini sesuai dengan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015 yang menyatakan bahwa anak-anak usia kurang dari 2 tahun merupakan salah satu populasi yang rentan terserang pneumonia.¹ Belum berkembangnya sistem tubuh, terutama sistem imun, mengakibatkan rentannya anak usia kurang dari 2 tahun terhadap pneumonia dan penyakit infeksi lain. Faktor lain seperti status nutrisi rendah pemberian Air Susu Ibu (ASI) yang kurang, paparan terhadap rokok dan polusi udara, serta kondisi komorbid

seperti lahir dengan berat badan rendah, lahir prematur, penyakit kronik, ataupun HIV/AIDS juga dapat meningkatkan risiko terjadinya pneumonia pada anak.^{17,18}

Pasien anak dengan pneumonia ataupun infeksi saluran pernapasan lain dapat memiliki tanda dan gejala yang berupa batuk, kesukaran bernapas, demam, maupun peningkatan laju pernapasan (takipnea). Adanya nanah (pus) dan cairan yang mengisi alveoli menyebabkan sulitnya penyerapan oksigen yang kemudian mengakibatkan terjadi kesukaran bernapas.³ Diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan efektivitas yang bermakna secara statistik di antara kelompok yang mendapat terapi antibiotik ampisilin tunggal dan kombinasi ampisilin-gentamisin di parameter perbaikan gejala (sesak dan batuk) dan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan). Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa tidak ditemukan perbedaan efektivitas antara terapi empirik pneumonia pada pasien pneumonia dengan menggunakan berbagai jenis antibiotik.^{4,19–22}

Pada parameter lamanya hari rawat, hasil analisis statistik menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik

antara kedua kelompok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menggunakan lama hari rawat sebagai salah satu parameter efektivitas terapi.²³ Efek yang lebih baik pada lama hari rawat yang terjadi pada kelompok ampicilin-gentamisin dapat terjadi karena karena efek sinergis yang terjadi antara ampicilin yang termasuk dalam golongan beta-laktam dan gentamisin yang merupakan aminoglikosida. Akan tetapi, penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa terapi kombinasi menghasilkan insidensi efek samping (terutama nefrotoksisitas) yang lebih tinggi.²¹

Selain pertimbangan mengenai efektivitas terapi, pemberian terapi antibiotik juga harus memperhatikan aspek lain, salah satunya adalah pola kepekaan bakteri. Namun, akibat keterbatasan data hasil pemeriksaan pola kepekaan bakteri pada pasien balita dengan pneumonia, maka aspek tersebut tidak dibahas dalam penelitian ini.

Simpulan

Tidak adanya perbedaan efektivitas di antara kelompok yang mendapatkan terapi antibiotik ampicilin dan ampicilin-gentamisin pada parameter perbaikan gejala (sesak dan batuk) dan tanda (suhu tubuh dan laju pernapasan) dapat menjadi dasar rekomendasi untuk panduan terapi pneumonia pada anak usia di bawah 5 tahun menggunakan ampicilin tunggal sebagai pilihan utama. Pemilihan terapi antibiotik juga dapat dipertimbangkan dengan memperhatikan aspek lain, seperti pola kepekaan bakteri, risiko efek samping pada pasien, serta efektivitas biaya. Penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas terapi antibiotik pada pasien pneumonia usia balita dengan metode prospektif dan jumlah sampel yang lebih besar atau penelitian dengan jenis antibiotik sesuai panduan terbaru diperlukan untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat dan aktual.

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. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Indonesian health profile, 2015. Jakarta: Ministry of Health of the Republic of Indonesia; 2016.
2. UNICEF. Committing to child survival: A promise renewed – progress report 2015. New York: UNICEF; 2015.
3. Ministry of Health RI. Pneumonia standard management module. Jakarta: Ministry of Health RI; 2012.
4. Calzada SR, Tomas RM, Romero MJC, Moragón EM, Cataluña JJS, Villanueva RM. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and re-admission. *Respir Med.* 2007;101(9):1909–15. doi: 10.1016/j.rmed.2007.04.018
5. Principi N, Susanna E. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax.* 2011;66(9):815–22. doi: 10.1136/thx.2010.142604.
6. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities. Switzerland: WHO; 2014.
7. Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):687–93.

8. Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotic for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD004874. doi: 10.1002/14651858.CD004874.pub4.
9. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.
10. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2008;134(5):955–62. doi: 10.1378/chest.08-0334.
11. Asghar R, Banajeh S, Egas J, Hibberd P, Iqbal I, Katep-Bwalya M, et al. Chloramphenicol versus ampicillin plus gentamicin for community acquired very severe pneumonia among children aged 2–59 months in low resource settings: Multicentre randomised controlled trial (SPEAR study). *BMJ*. 2008;336(7635):80–4. doi: 10.1136/bmj.39421.435949.BE.
12. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159–77. doi: 10.1086/510393
13. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infection: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centres for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996–1011. doi: 10.1086/591861.
14. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 1990.
15. da Fonseca Lima EJ, Mello MJG, Albuquerque M de FPM de, Lopes MIL, Serra GHC, Lima DEP, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: A case control study. *BMC Pediatrics*. 2016;16:157. doi: 10.1186/s12887-016-0695-6
16. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis*. 2014;209(3):S120–6. doi: 10.1093/infdis/jiu232
17. Karki S, Fitzpatrick AL, Shrestha S. Risk factors for pneumonia in children under 5 years in a teaching hospital in Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2014;12(48):247–52.
18. Nguyen TKP, Tran TH, Roberts CL, Fox GJ, Graham SM, Marais BJ. Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:95–101. doi: 10.1016/j.prrv.2016.07.002
19. Queen MA, Myers AL, Hall M, Shah SS, Williams DJ, Auger KA, et al. Comparative effectiveness of empiric antibiotics for community-acquired pneumonia. *Pediatrics*. 2014;133(1):e23–9. doi: 10.1542/peds.2013-1773.
20. Williams DJ, Hall M, Shah SS, Parikh K, Tyler A, Neuman MI, et al. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1141–9. doi: 10.1542/peds.2013-1614

21. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(6):491–503. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.029
22. Thomson J, Ambroggio L, Kurowski EM, Statile A, Graham C, Courter JD, et al. Hospital outcomes associated with guideline recommended antibiotic therapy for pediatric pneumonia. *J Hosp Med*. 2015;10(1):13–18. doi: 10.1002/jhm.2265
23. Hasali MAA, Ibrahim MIM, Sulaiman SAS, Ahmad Z, Hasali JBA. A clinical and economic study of community-acquired pneumonia between single versus combination therapy. *Pharm World Sci*. 2005;27(3):249–53. doi: 10.1007/s11096-004-7039-6

Potensi Polimer *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* untuk Terapi Kanker dan Perkembangan Uji Kliniknya

Patihul Husni

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* (PLGA) merupakan salah satu polimer yang mampu terurai secara biologis (*biodegradable*) yang sering digunakan sebagai nanokarier yang efektif untuk penghantaran obat ke dalam sel. PLGA bersifat *biodegradable* karena diuraikan menjadi senyawa endogen yaitu asam laktat dan asam glikolat dan mudah dimetabolisme oleh tubuh melalui siklus Krebs sehingga memiliki sifat toksisitas sistemik yang rendah serta telah disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi pada manusia. Banyak obat antikanker yang dienkapsulasi menggunakan PLGA dan telah dilakukan uji *in vitro*, *in vivo* dan uji klinik. Artikel *review* ini bertujuan untuk mengetahui potensi PLGA untuk terapi kanker dan perkembangan uji kliniknya saat ini. Metode penulisan artikel *review* ini dilakukan melalui penelusuran pustaka. Hasil *review* dari 38 artikel menunjukkan bahwa polimer PLGA sangat berpotensi dalam penghantaran obat antikanker baik secara pasif maupun aktif. Beberapa produk sedang berada dalam tahap uji *in vitro*, *in vivo* dan klinik. Namun, produk yang telah beredar di pasaran menunjukkan bahwa PLGA terbukti berpotensi dan aman sebagai polimer untuk menghantarkan obat ke sel kanker prostat.

Kata kunci: PLGA, uji klinik, polimer, *biodegradable*, kanker

Biodegradable Polymer Potential of Poly-Lactic-co-Glycolic Acid for Cancer Therapy and Its Clinical Trial

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In 2012, cancer causes death of about 8.2 million people. Poly-Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) is one of the biodegradable polymers that is often used as an effective nanocarrier for drug delivery into cells. PLGA is biodegradable because it is decomposed into endogenous compounds namely lactic acid and glycolic acid and easily metabolized by the body through the Krebs cycle, so it has low systemic toxicity properties and has been approved by Food and Drug Administration (FDA) for human therapy. Many anticancer drugs are encapsulated using PLGA and have been tested *in vitro*, *in vivo* and clinical trial. This review article aimed to determine the potential of PLGA for cancer therapy and the development of current clinical trials. Data in this review article is obtained from library search. The review result of 38 articles indicate that the PLGA polymer is highly potential in delivering anticancer drugs either passively or actively. Some products are undergoing *in vitro* test, *in vivo* test, and clinical trials. However, marketed products show that PLGA is proven to be potential and safe as a polymer to deliver drugs into prostate cancer cells.

Keywords: PLGA, clinical study, polymer, biodegradable, cancer

Korespondensi: Patihul Husni, M.Si., Apt., Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* patihul.husni@unpad.ac.id

Naskah diterima: 8 Januari 2018, Diterima untuk diterbitkan: 2 Februari 2018, Diterbitkan: 1 Maret 2018

Pendahuluan

Salah satu penyebab kematian utama di dunia adalah penyakit kanker. Kanker merupakan penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang pada tahun 2012. Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2018 di Amerika Serikat diperkirakan terjadi kasus baru kanker sebanyak 1.735.350 dan 609.640 kematian akibat kanker.¹ Penyebab kematian yang diakibatkan kanker terbanyak setiap tahunnya yaitu kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara.²

Pada terapi kanker, zat antikanker harus dihantarkan hingga mencapai sel kanker agar dapat bekerja dengan optimal.³ Salah satu pendekatan yang digunakan guna mencapai tujuan tersebut adalah pengobatan berbasis nanopartikel. Sistem penghantaran obat dengan menggunakan teknologi nanopartikel memiliki potensi untuk menghantarkan obat ke dalam sel. Nanopartikel merupakan suatu pendekatan yang dapat digunakan untuk penghantaran intraseluler molekul-molekul kecil dan molekul besar seperti asam nukleat, peptida atau protein yang tidak stabil pada kondisi fisiologis dan secara umum tidak dapat melewati membran sel.⁴ Nanopartikel berbasis *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* (PLGA) telah banyak diteliti untuk terapi kanker dan menggambarkan kondisi kanker atau *cancer imaging*. Nanopartikel menggunakan polimer PLGA mampu menembus membran endosom dan menghantarkan obat yang dienkapsulasi ke dalam sel.³

Keuntungan utama PLGA adalah PLGA mengalami biodegradasi sempurna dalam media berair, sedangkan keuntungan lainnya adalah: (1) biokompatibel dan *biodegradable*; (2) telah mendapat persetujuan dari *Food and Drug Administration* (FDA) dan *European Medicine Agency* (EMA) sebagai suatu sistem

penghantaran obat; (3) dapat digunakan untuk merancang pelepasan berkesinambungan (*sustained release*); (4) modifikasi permukaan dapat dilakukan agar tidak dikenali sebagai partikel asing dan terjadi interaksi biologis yang efektif;^{5,6,7} (5) perlindungan obat dari degradasi; (6) pendekatan dalam pembuatan dan sintesis untuk berbagai jenis obat misalnya molekul kecil hidrofilik atau hidrofobik atau makromolekul; dan (7) memungkinkan untuk dibuat agar dihantarkan ke organ/sel spesifik.^{3,8}

Terdapat banyak obat antikanker yang dienkapsulasi ke dalam nanopartikel PLGA.³ Sistem penghantaran obat-obatan berbasis nanoteknologi PLGA tersebut telah dievaluasi dengan baik pada penelitian di laboratorium menggunakan hewan percobaan baik secara *in vitro* dan *in vivo* maupun uji kliniknya.⁸ Produk yang telah berhasil melewati uji klinik dan beredar di pasaran serta menggunakan PLGA sebagai polimer adalah obat untuk kanker prostat.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini yaitu dengan penelusuran pustaka seperti jurnal dan artikel mengenai PLGA, polimer *biodegradable* dan uji klinik PLGA dengan menggunakan situs pencari yaitu *Google Scholar*. Selain itu pencarian jurnal acuan juga dilakukan pada situs jurnal yang terpercaya seperti NCBI, *Sciencedirect*, *Springer* dan beberapa situs lainnya. Kata kunci yang digunakan antara lain “PLGA”, “*biodegradable polymer*”, “*clinical study of PLGA*”. Pustaka diinklusi dan eksklusi berdasarkan kriteria jurnal internasional terakreditasi. Selain itu pustaka yang diinklusi yaitu pustaka dengan tema penelitian tentang PLGA sebagai polimer untuk menghantarkan obat ke sel kanker. Pencarian menghasilkan 38 jurnal dan setelah dilakukan skринing, jumlah jurnal yang digunakan yaitu 17 jurnal utama dan 21 jurnal pendukung.

Tabel 1 Contoh Nanopartikel Berbasis PLGA yang Dikembangkan Saat Ini sebagai Sistem Penghantaran Obat untuk Terapi Kanker.³

Tipe Nanopartikel	Ligan	Zat Terapeutik	Status
Nanopartikel Tak Bertarget (<i>Untargeted Nanoparticles</i>)	-	Paclitaxel	Preklinik ⁹
	-	9-nitro-camptothecin	<i>In vitro</i> ¹⁰
	-	Rh-G-CSF	<i>In vitro</i> ¹¹
	-	siRNA <i>targeting</i> MBD1	<i>In vitro</i> ¹²
	-	shRNA <i>targeting</i> AnxA2	Preklinik ¹³
Nanopartikel Bertarget (<i>Targeted Nanoparticles</i>)			
ICAM-1	cLABEL	Doxorubicin	<i>In vitro</i> ¹⁴
Reseptor folat	Folat	Paclitaxel	Preklinik ¹⁵
<i>Specific receptor of lymphatic metastatic tumors</i>	LyP-1	-	Preklinik ¹⁶
Reseptor spesifik prostat	PSMA	Cisplatin	Preklinik ¹⁷
<i>αβ3 integrins</i>	RGD	Paclitaxel	Preklinik ¹⁸
<i>Nucleolin</i>	AS1411	Paclitaxel	<i>In vivo</i> ¹⁹
HER-2	rhuMAbHER2	PE38KDL	Preklinik ²⁰

Hasil

Banyak nanopartikel dengan berbasis PLGA yang dikembangkan untuk menghantarkan obat-obat antikanker. Pada Tabel 1 diuraikan mengenai tipe-tipe nanopartikel yang berbasis PLGA yang telah dikembangkan saat ini.

Mir *et al.* (2017) melaporkan bahwa beberapa produk berupa mikropartikel dan mikrosfer dengan berbasis PLGA yang sudah dipasarkan, serta beberapa produk berbasis nanopartikel PLGA juga dalam penyelidikan uji klinis. Contoh-contoh produk tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Pembahasan

PLGA adalah kopolimer sintetik yang terdiri dari monomer asam glikolat dan asam laktat (Gambar 1) serta merupakan salah satu jenis polimer *biodegradable* yang paling berhasil digunakan. PLGA telah disetujui oleh FDA

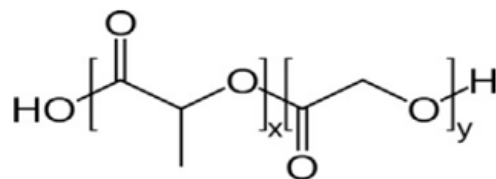
dan EMA untuk berbagai sistem penghantaran obat pada manusia. Polimer PLGA tersedia secara komersial dengan berat molekul dan komposisi kopolimer yang berbeda. Waktu degradasi PLGA bervariasi dari beberapa bulan hingga tahun, tergantung pada berat molekul dan perbandingan kopolimernya.^{27,28}

PLGA dihidrolisis menjadi metabolit berupa monomernya yaitu asam laktat dan asam glikolat (Gambar 2). Kedua monomer tersebut bersifat endogen dan juga mudah dimetabolisme di dalam tubuh melalui siklus Krebs sehingga toksisitas sistemik akan minim apabila dikaitkan dengan penggunaan PLGA untuk penghantaran obat.^{3,30}

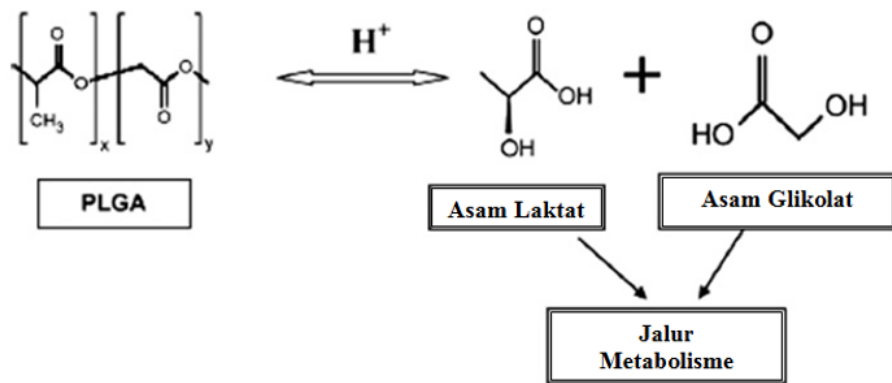
Nanopartikel PLGA diinternalisasi ke dalam sel sebagian dengan melalui cairan fase pinositosis dan juga melalui endositosis yang diperantarai klathrin (*clathrin-mediated endocytosis*). Nanopartikel PLGA dengan cepat berpindah dari endolisosom dan masuk sitoplasma dalam waktu 10 menit inkubasi

Tabel 2 Beberapa Obat Berbasis PLGA pada Tahap Uji Klinik⁸

Nama Produk	Obat Kanker	Jenis Kanker	Status
Lupron depot [®]	Leuprolide asetat ²¹	Kanker prostat	Telah dipasarkan ²²
BIND-014	Docetaxel	Kanker metastatik atau tahap lanjut	Uji klinik fase I ^{23,24,25}
OncoGel [™]	Paclitaxel	Kanker kerongkongan	Uji klinik fase II ²⁶



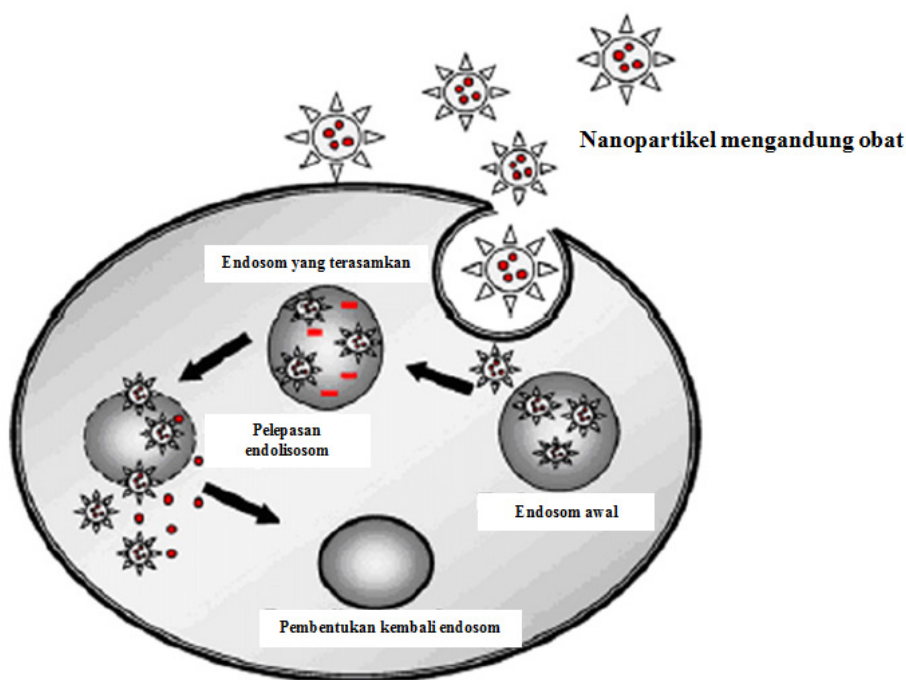
Gambar 1 Struktur PLGA²⁹



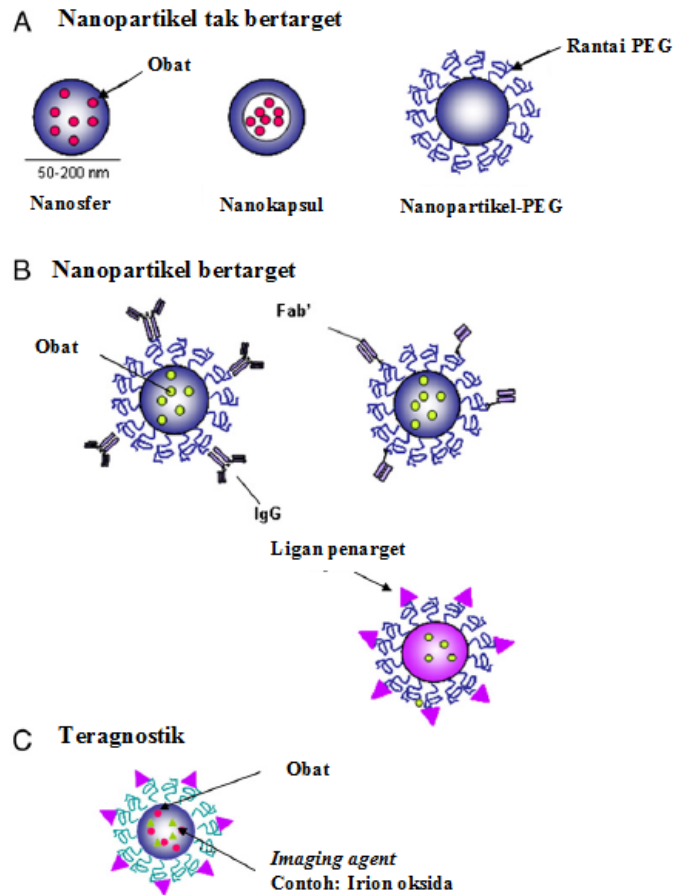
Gambar 2 Hidrolisis PLGA^{3,30}

(Gambar 3). Hal ini memfasilitasi interaksi antara nanopartikel dengan membran vesikular sehingga terjadinya destabilisasi membran dan menyebabkan pelepasan nanopartikel ke dalam sitosol.^{3,31} Nanopartikel berbasis

PLGA telah diteliti untuk terapi kanker baik secara pasif (nanopartikel tak bertarget) atau secara aktif (nanopartikel bertarget) dan juga digunakan untuk menggambarkan kondisi kanker (*cancer imaging*) (Gambar 4).³



Gambar 3 Proses Internalisasi Nanopartikel ke Dalam Sel^{3,32}

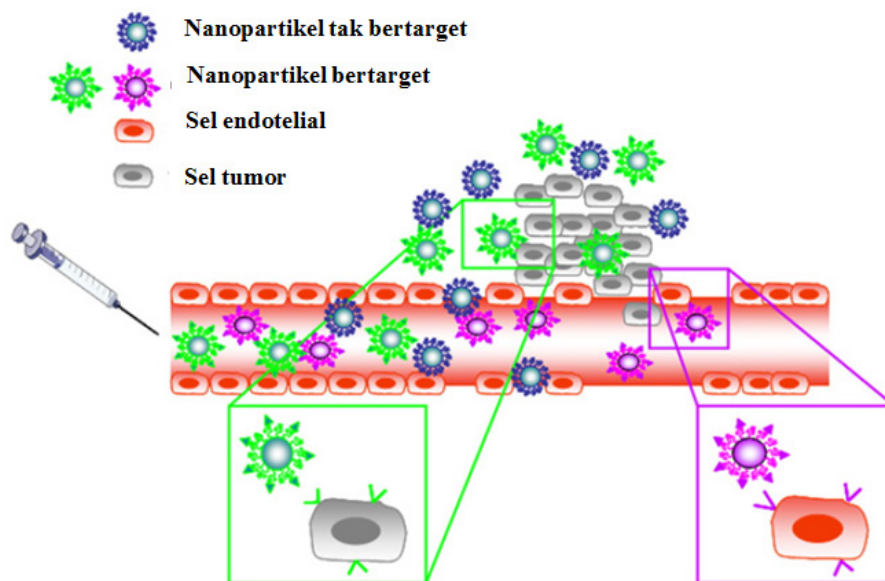


Gambar 4 Nanopartikel³

Secara pasif (Gambar 5) dipengaruhi oleh ukuran nanopartikel dan kelainan anatomi dan patologis yang unik pada pembuluh darah tumor. Nanopartikel dapat terakumulasi di dalam ruang interstisial sehingga terjadi “peningkatan permeabilitas” atau “*enhanced permeability*”. Selain itu, pembuluh getah bening tidak terdapat atau tidak efektif dalam tumor sehingga menyebabkan drainase yang tidak efisien pada jaringan tumor. Hal ini menyebabkan suatu “peningkatan retensi” atau “*enhanced retention*”. Kedua fenomena ini membentuk efek *enhanced permeability and retention* (EPR) yang dianggap sebagai standar dalam desain sistem penghantaran obat antikanker baru.³³

Pada penargetan aktif (Gambar 5), ligan untuk penargetan diikatkan pada permukaan

nanopartikel.³⁴ Ligan tersebut dipilih untuk dapat mengikat pada suatu reseptor spesifik yang diekspresikan secara berlebihan oleh sel tumor atau oleh pembuluh darah tumor dan tidak diekspresikan oleh sel normal. Faktor penting lainnya dalam pemilihan ligan adalah homogenitas ekspresi reseptor pada semua sel target. Namun, informasi ini seringkali kurang. Target seluler dibedakan menjadi dua, yaitu sel kanker dan sel endotelial tumor (Gambar 5). Untuk menargetkan sel kanker, beberapa reseptor yang diekspresikan secara berlebihan yaitu seperti reseptor transferrin, reseptor folat, glikoprotein, reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) atau integrin. Untuk menargetkan endotelium tumor, ligan harus dapat mengenali reseptor spesifik seperti reseptor faktor pertumbuhan endotelial



Gambar 5 Nanopartikel Tak Bertarget (Pasif) dan Nanopartikel Bertarget (Aktif)³

Nanokarier dapat mencapai sel tumor secara selektif melalui kebocoran vaskulatur di sekitar tumor. Ligan yang diikatkan pada permukaan nanokarier terikat pada reseptor-reseptor yang diekspresikan berlebihan oleh sel-sel kanker (hijau) atau sel-sel endotelial angiogenik (merah muda).³

vaskular (VEGFR-1 dan VEGFR-2), integrin ($\alpha v\beta 3$, $\alpha 5\beta 1$), molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1) atau metaloproteinase matriks (MMPs). Penghancuran endotelium tumor dapat menyebabkan kematian tumor tersebut yang diakibatkan kekurangan oksigen dan nutrisi.³⁵ Dengan demikian dalam strategi ini, nanokarier bertarget ditujukan secara langsung untuk membunuh pembuluh darah angiogenik dan secara tidak langsung membunuh sel-sel tumor.³⁴

Pada kemoterapi kanker, terdapat banyak obat antikanker yang telah dienkapsulasi dalam nanopartikel PLGA dan telah dievaluasi secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengobati berbagai jenis kanker (Tabel 1). Contohnya pada nanopartikel PLGA tak bertarget yaitu penggunaan klinis jangka panjang dari doksorubisin (DOX), suatu antrasiklin yang sangat kuat yang disetujui untuk digunakan melawan tumor-tumor yang disebabkan oleh toksisitas, kardiomiopati dan gagal jantung kongestif. Nanopartikel PLGA-PEG yang mengenkapsulasi DOX meningkatkan efikasi obat anti tumoral DOX dibandingkan dengan

obat tanpa enkapsulasi. Nanopartikel DOX-PLGA dilapisi poloxamer 188 ditemukan melintasi sawar darah otak dan secara efektif menurunkan pertumbuhan tumor pada tikus.³⁶ Paclitaxel (PTX), suatu inhibitor mitosis yang digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, mempunyai indeks terapeutik rendah dan kelarutan yang rendah. Enkapsulasi PTX dalam nanopartikel PLGA meningkatkan efek sitotoksik obat dibandingkan dengan Taxol® *in vitro*³⁷ dan *in vivo*.⁹ 9-nitrocamptothecin (9-NC) merupakan suatu obat antikanker yang menargetkan enzim Topoisomerase I. 9-NC mempunyai ketidakstabilan pH biologis dan kelarutan air yang rendah. Nanopartikel PLGA yang mengenkapsulasi 9-NC menunjukkan pelepasan yang berkesinambungan (*sustained release*) sampai 160 jam.¹⁰

Pada nanopartikel bertarget, nanopartikel PLGA yang menargetkan sel tumor atau endotelium tumor telah terbukti lebih aktif pada studi praklinis dibandingkan dengan nanopartikel tak bertarget. Sebuah peptida siklik, yaitu siklo-(1,12)-penITDGEATDSGC (cLABL), telah terbukti dapat menghambat

LFA-1/ICAM-1 melalui pengikatan ke ICAM-1. Selain itu, cLABL terbukti diinternalisasi setelah mengikat ICAM-1. Peptida siklik ini dikonjugasikan ke PLGA nanopartikel untuk penghantaran DOX. cLABL-nanopartikel terbukti dibawa ke dalam sel epitel paru-paru A549 lebih cepat dibandingkan nanopartikel tak bertarget. Studi sitotoksitas cLABL-nanopartikel dan nanopartikel tak bertarget dibandingkan DOX bebas menunjukkan nilai IC50 serupa yang menandakan bahwa aktivitas DOX dipertahankan.¹⁴ Nanopartikel Folat-PLGA PLGA menginduksi *uptake* seluler 1,5 kali lebih tinggi oleh sel MCF-7 dibandingkan nanopartikel tak bertarget.³⁸ Baru-baru ini, nanopartikel PLGA-PEG yang dikonjugasikan dengan folat menunjukkan sitotoksitas yang lebih besar terhadap sel kanker HEC-1A baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.¹⁵

Beberapa produk nanopartikel berbasis PLGA telah dilakukan uji klinis dan dipasarkan (Tabel 2). Sistem penghantaran obat-obatan berbasis nanoteknologi PLGA tersebut telah dievaluasi secara *in vitro* maupun *in vivo*. Namun, untuk mendapatkan profil keamanan yang lengkap, uji klinis sangat penting dan harus dilakukan.⁸ Mikropartikel dan mikrosfer berbasis PLGA yang sudah dipasarkan antara lain Atridox[®] untuk pengobatan periodontal, Sandostatin[®] untuk akromegali dan Lupron depot[®] untuk obat kanker prostat.²² Beberapa produk berbasis nanopartikel PLGA masih berada dalam penyelidikan uji klinis, seperti nanopartikel PEG-PLGA-PMS mengandung Docetaxel saat ini berada pada tahap uji klinik fase I. Nanopartikel ini dikembangkan untuk mengobati kanker yang bersifat metastasis atau tahap lanjut (*metastatic or advanced cancer*). Riset tersebut diberi nama BIND-014.^{23,24,25} PLGA-PEG-PLGA mengandung Paclitaxel adalah suatu sistem termo sensitif yang dikembangkan untuk mengobati kanker kerongkongan dan diberi nama *intratumoral OncoGelTM*, serta telah dilakukan uji klinik

fase IIB untuk mengevaluasi efikasinya.²⁶ Sejumlah besar nanopartikel PLGA yang baru masih menunggu hasil evaluasi kliniknya untuk dapat dipasarkan.⁸

Simpulan

Polimer PLGA telah digunakan dalam proses penghantaran obat antikanker baik secara pasif maupun aktif. Uji klinik telah membuktikan bahwa PLGA sangat berpotensi dan aman sebagai polimer untuk menghantarkan obat ke sel kanker prostat.

Pendanaan

Penelitian ini dilakukan tanpa bantuan/hibah dari manapun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods, and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136(5):E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin*. 2018;68(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21442
3. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *J Control Release*. 2012; 161(2):505–22. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043.
4. Hillaireau H, Couvreur P. Nanocarriers' entry into the cell: Relevance to drug delivery. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(17):

- 2873–96. doi: 10.1007/s00018-009-0053-z
5. Peres C, Matol AL, Connot J, Sainz V, Zupancic E, Silva JM, et al. Poly (lactic acid)-based particulate systems are promising tools for immune modulation. *Acta Biomater.* 2017;48:41–57. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.012.
 6. Locatelli E, Franchini MC. Biodegradable PLGA-b-PEG polymeric nanoparticles: Synthesis, properties, and nanomedical applications as drug delivery system. *J Nanoparticle Res.* 2012;14(12):1–17. doi: 10.1007/s11051-012-1316-4.
 7. Ratzinger G, Agrawal P, Körner W, Lonkai J, Sanders HM, Terreno E, et al. Surface modification of PLGA nanospheres with Gd-DTPA and Gd-DOTA for high-relaxivity MRI contrast agents. *Biomaterials.* 2010;31(33):8716–23. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.095.
 8. Mir M, Ahmed N, Rehman AU. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;159:217–31. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.038
 9. Danhier F, Lecouturier N, Vroman B, Jerome C, Marchand-Brynaert J, Feron O, et al. Paclitaxel-loaded PEGylated PLGA-based nanoparticles: In vitro and in vivo evaluation. *J Control Release.* 2009;133(1):11–7. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.09.086
 10. Derakhshandeh K, Erfan M, Dadashzadeh S. Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: Factorial design, characterization and release kinetics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;66(1):34–41. doi: 10.1016/j.ejpb.2006.09.004
 11. Choi SH, Park TG. G-CSF loaded biodegradable PLGA nanoparticles prepared by a single oil-in-water emulsion method. *Int J Pharm.* 2006;311(1–2):223–8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.023
 12. Luo G, Jin C, Long J, Fu D, Yang F, Xu J, et al. RNA interference of MBD1 in BxPC-3 human pancreatic cancer cells delivered by PLGA-poloxamer nanoparticles. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(7):594–8. doi: 10.4161/cbt.8.7.7790
 13. Braden AR, Kafka MT, Cunningham L, Jones H, Vishwanatha JK. Polymeric nanoparticles for sustained down-regulation of annexin A2 inhibit prostate tumor growth. *J Nanosci Nanotechnol.* 2009;9(5):2856–65. doi: 10.1166/jnn.2009.028
 14. Chittasupho C, Xie SX, Baum A, Yakovleva T, Siahaan TJ, Berklund CJ. ICAM-1 targeting of doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles to lung epithelial cells. *Eur J Pharm Sci.* 2009;37(2):141–50. doi: 10.1016/j.ejps.2009.02.008
 15. Liang C, Yang Y, Ling Y, Huang Y, Li T, Li X. Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(13):4057–66. doi: 10.1016/j.bmc.2011.05.016
 16. Luo G, Yu X, Jin C, Yang F, Fu D, Long J, et al. LyP-1-conjugated nanoparticles for targeting drug delivery to lymphatic metastatic tumors. *Int J Pharm.* 2010;385(1–2):150–6. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.014
 17. Dhar S, Gu FX, Langer R, Farokhzad OC, Lippard SJ. Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGAPEG nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2008;105(45) 17356–61. doi: 10.1073/pnas.0809154105
 18. Danhier F, Vroman B, Lecouturier N, Crockart N, Pourcelle V, Freichels H, et al. Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with paclitaxel. *J Control Release* 2009;140(2):166–73. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.08.011

19. Guo J, Gao X, Su L, Xia H, Gu G, Pang Z, et al. Aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery. *Biomaterials*. 2011; 32(31):8010–20. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.004
20. Chen, H Gao J, Lu Y, Kou G, Zhang H, Fan L, et al. Preparation and characterization of PE38KDEL-loaded anti-HER2 nanoparticles for targeted cancer therapy. *J Control Release*. 2008;128(3):209–16. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.03.010
21. FDA. Lupron depot® [Accessed on: 4th December 2017]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020011s040lbl.pdf
22. Malik K, Singh I, Nagpal M, Arora S. Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system. *Der Pharm Sin*. 2010;1(1):74–81.
23. Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med*. 2012;63:185–98. doi: 10.1146/annurev-med-040210-162544
24. Prabhakar U, Maeda H, Jain RK, Eva M, Sevick-muraca, Zamboni W, et al. Challenges and key considerations of the enhanced permeability and retention effect for nanomedicine drug delivery in oncology. *Cancer Res*. 2013;73(8):2412–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4561
25. Guo S, Huang L. Nanoparticles containing insoluble drug for cancer therapy. *Biotechnol Adv*. 2014;32(4):778–88. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.002
26. Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *J Control Release* 2012;159(1):14–26. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.11.031
27. Prokop A, Davidson JM. Nanovehicular intracellular delivery systems. *J Pharm Sci*. 2008;97(9):3518–90. doi: 10.1002/jps.21270
28. Vert M, Mauduit J, Li S. Biodegradation of PLA/GA polymers: Increasing complexity. *Biomaterials*. 1994;15(15):1209–13. doi: 10.1016/0142-9612(94)90271-2
29. Alshamsan A. Nanoprecipitation is more efficient than emulsion solvent evaporation method to encapsulate cucurbitacin I in PLGA nanoparticle. *Saudi Pharm J*. 2014; 22(3):219–22. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.002
30. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010;75(1):1–18. doi: 10.1016/j.colsurfb.2009.09.001
31. Vasir JK, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59:718–28. doi: 10.1016/j.addr.2007.06.003
32. Acharya S, Sahoo SK. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63(3):170–83. doi: 10.1016/j.addr.2010.10.008
33. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*. 1986;46:6387–92.
34. Danhier F, Feron O, Preat V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release*. 2010;148(2):135–46. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.08.027
35. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182–6. doi: 10.1056/NEJM197111182852108
36. Wohlfart S, Khalansky AS, Gelperina S, Maksimenko O, Bernreuther C, Glatzel M, et al. Efficient chemotherapy of rat glioblastoma using doxorubicin-loaded

- PLGA nanoparticles with different stabilizers. PLoS One. 2011;6(5):e19121. doi: 10.1371/journal.pone.0019121.
37. Fonseca C, Simoes S, Gaspar R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity. J Control Release. 2002;83(2):273–86.
38. Zhang Z, L.S. Huey LS, Feng SS. Folate-decorated poly(lactide-co-glycolide)-vitamin E TPGS nanoparticles for targeted drug delivery. Biomaterials. 2007;28(10): 1889–99. doi: 10.1016/j.bio materials.2006.12.018