

# Persepsi Masyarakat terhadap Kandungan Alkohol Pada Kosmetik

## *Community Perception of Alcohol Contents in Cosmetics*

Nurkhasanah<sup>1\*</sup>, Amalya Nurul<sup>2</sup>, Farah Qisth Albab<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

<sup>2</sup> Faculty of Industrial Technology, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Submitted: 18-05-2020

Revised: 14-10-2020

Accepted: 18-12-2020

Korespondensi : Nurkhasanah Mahfudh : Email : suwendarsuwendar48@gmail.com

### ABSTRAK

Persepsi merupakan tanggapan individu mengenai suatu hal yang dapat dipengaruhi oleh pengetahuan. Pengetahuan individu yang baik mengenai alkohol akan mempengaruhi persepsinya terhadap produk-produk yang mengandung alkohol. Fatwa MUI membolehkan penggunaan alkohol pada kosmetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persepsi masyarakat terhadap kandungan alkohol pada kosmetik. Teknik observasional survey menggunakan kuesioner dengan teknik sampling *non probability* berupa *accidental sampling* digunakan dalam penelitian. Analisis hasil kuesioner dilakukan menggunakan uji *pearson correlation*, uji validitas, uji reliabilitas, uji normalitas, uji *chi square*, dan deskripsi. Pada penelitian ini menggunakan 98 responden dan mendapatkan nilai rata-rata pengetahuan mengenai kosmetik 6,73 dengan nilai SD 0,49; pengetahuan alkohol 4,54 dengan SD 1,17 dan perilaku 7,10 dengan nilai SD 1,46. Terdapat hubungan usia dengan tingkat pengetahuan kosmetik dengan nilai p-value <0,05. Sebanyak 46,94% merasa *urgensi* label halal pada kosmetik sangat penting dan 39,80% penting, dimana agama yang dimiliki individu mempengaruhi tingkat *urgensi* label halal kosmetik. *Urgensi* label halal pada kosmetik yang tinggi sejalan dengan perilaku saat membeli kosmetik, 81,63% responden merasa bahwa adanya label halal pada produk kosmetik mempengaruhi minat membeli kosmetik. Sejumlah 61,24% responden memiliki persepsi bahwa kosmetik halal tidak mengandung alkohol. Hal ini dipertegas dengan uji *pearson correlation* label halal didapat nilai p-value 0,024 bahwa label halal mempengaruhi persepsi responden. Individu memiliki persepsi kosmetik berlabel halal tidak mengandung alkohol yang dipengaruhi oleh pengetahuan label halal.

Kata kunci: alkohol; halal; kosmetik

### ABSTRACT

Perception is an individual response about something that can be influenced by knowledge. Good individual knowledge of alcohol will affect their perception of alcohol-containing product. The MUI fatwa permits the use of alcohol in cosmetics. The purpose of this study was to observe the perception of alcohol content in cosmetics. The observation was carried out using a questionnaire technique with a nonprobability sampling technique with accidental sampling. The questionnaire was conducted by Pearson correlation test, validity test, reliability test, normality test, chi-square test, and description. In this study, using 98 respondents and get an average value of knowledge about cosmetics 6,73 with SD value of 0,49; knowledge of alcohol 4,54 with SD 1,17 and behavior with SD 1,46. There is a relationship between age with the level of cosmetic knowledge with p-value <0.05. As many as 46.94% stated, the halal label's urgency on cosmetics is very important and 39.80% is important, where the religion of the individual influences the urgency level of cosmetics halal. The urgency of halal labels on cosmetics is high in line with the behavior when buying cosmetics. The 81.63% of respondents stated that halal labels on cosmetic products affect the interest in buying cosmetics. As many as 61.24% of respondents have the perception that halal cosmetics do not contain alcohol. The Pearson halal label correlation test confirms this obtained a p-value value of 0.024 that the halal label influences respondents' perceptions. Individuals were having a perception that cosmetics with halal labels do not contain alcohol, which is influenced by halal labels' knowledge.

Keywords: alcohol; halal; cosmetics

## PENDAHULUAN

Persepsi adalah stimulus dari alat indera ataupun sensoris yang selanjutnya akan mengalami proses sehingga terjadi persepsi<sup>1</sup> yang dapat dipengaruhi oleh faktor internal dan faktor eksternal juga terdapat indikator persepsi salah satunya adalah pengetahuan. Pengetahuan dan perilaku yang baik yang dimiliki oleh individu mengenai halal memiliki persepsi yang baik terhadap halal<sup>2</sup>.

Individu yang memiliki pengetahuan yang baik mengenai alkohol akan memiliki persepsi yang baik juga mengenai alkohol. Alkohol atau etanol merupakan senyawa organik yang bisa didapat dari pati tumbuhan dengan menggunakan proses fermentasi, gelatinisasi yang<sup>3</sup> dan bisa didapat dari gas alam dengan metode tekanan uap panas akan menghasilkan kadar 90-99,9% yang digunakan sebagai industri, farmasi, campuran miras dan bahan bakak<sup>4</sup>.

Pada kalangan masyarakat sebutan kata alkohol lebih sering merujuk kepada sesuatu yang dilarang oleh agama islam. Padahal dalam surat Al-Maidah ayat 90 yang diharamkan adalah *khamr* "Hai orang-orang yang beriman, sesungguhnya (meminum) *khamr*, judi, (berkorban untuk) berhala, dan mengundi nasib dengan panah adalah termasuk perbuatan-perbuatan *syaitan*. Maka jauhilah perbuatan-perbuatan itu agar kamu mendapat keberuntungan" dan pada hadist "Barangsiapa yang diberikan wewangian, hendaknya ia tidak menolak. Sebab ia mudah dibawa dan baunya harum (HR. Muslim, Nasai dan abu Daud)." Hukum penggunaan bahan alkohol atau etanol dalam bahan campuran pembuatan kosmetik adalah mubah asal alkohol atau etanol pada produk kosmetik yaitu diperbolehkan asal tidak berasal dari industri *khamr* dan tidak membahayakan<sup>5</sup>

Label halal memiliki peran penting baik untuk produsen dan konsumen. Salah satu peran penting bagi produsen adalah meningkatkan rasa percaya dan puas bagi konsumen, sedangkan bagi konsumen adalah

terlindungnya konsumen muslim dari barang seperti makanan, minuman, obat, dan kosmetik yang tidak halal, memberi rasa tenang pada batin dan hati, mempertahankan jiwa dan raga dari produk haram dan kepastian serta perlindungan hukum<sup>6</sup>.

Peluang pasar kosmetik halal sudah menjadi kebutuhan *global* wilayah Asia merupakan pasar halal yang cukup besar sebesar 63.3% dengan terjadi peningkatan 6,9% pendapatan dari penggunaan kosmetik berupa kecantikan dan alat *make up*<sup>7</sup>. Peningkatan pasar halal berdampak pada produksi kosmetik halal. Hal ini disebabkan karena label halal pada suatu produk dapat mempengaruhi persepsi individu<sup>8</sup> yang dapat mempengaruhi keputusan dan penggunaan produk halal<sup>9</sup>. Terdapat kadar etanol 7,31 – 611,64 µg/mL pada parfum yang diklaim *alcohol-free* yang beredar di Malaysia<sup>10</sup>. Kandungan alkohol juga ditemukan pada produk *mouthwash* yaitu dari 12 sampel *mothwash* yang diteliti hanya 2 sampel *mouthwash* yang negatif tidak mengandung alkohol dan terdapat 2 sampel yang mengklaim produknya *free alcohol* ternyata positif mengandung alkohol<sup>11</sup>.

Berdasarkan uraian diatas dapat diketahui bahwa penggunaan label halal pada suatu produk dapat mempengaruhi konsumen secara langsung terhadap persepsi suatu barang tersebut. Oleh karena itu dilakukannya penelitian mengenai persepsi masyarakat terhadap kandungan alkohol pada produk kosmetik berlabel halal.

## METODE

Desain penelitian menggunakan metode observasional survey analisis dengan menggunakan populasi yaitu individu yang berada dilingkungan kampus dengan metode sampling yaitu non probability sampling accidental sehingga hanya individu yang bertemu dengan peneliti. Hasil kuesioner yang telah didapatkan akan dianalisis dengan menggunakan alat bantu *Microsoft Excel* dan *SPSS 23.0*

Tabel I. Daftar Demografi Responden

	Frekuensi	Persentase(%)
<b>Usia</b>		
18 - 25 tahun	94	95,92
26 - 30 tahun	4	4,08
>30 tahun	-	-
<b>Jenis kelamin</b>		
Perempuan	87	88,78
Laki-laki	11	11,22
<b>Agama</b>		
Islam	95	96,94
Kristen	3	3,06
Katolik	-	-
Hindu	-	-
Budha	-	-
<b>Pekerjaan</b>		
Pelajar (SMP atau SMA)	3	3,06
Mahasiswa	91	92,86
Pegawai Negeri atau Swasta	2	2,04
Wirausaha atau Wiraswasta	2	2,04
Ibu Rumah Tangga	-	-
Lainnya	-	-

### Analisis Data

Analisis data kuesioner dilakukan secara statistik dan deskriptif. Analisis statistik dengan melakukan beberapa uji seperti pengujian instrumen kuesioner yang terdiri dari uji validitas dan uji reliabilitas. Uji prasyarat analisis seperti uji kecukupan data, uji homogenitas, dan uji normalitas. Serta uji *correlation*, uji *spearman rank*, uji *chi square*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Demografi responden

Pada tabel I dapat dilihat mayoritas responden pada penelitian adalah mahasiswa (92.86%), berjenis kelamin perempuan (88.78%) dan beragama islam (96.04%) Nilai rata-rata pengetahuan responden terhadap kosmetik dan alkohol memiliki nilai rata-rata yang rendah yaitu 6,73 dan 4,54. Begitu juga dengan mahasiswa jurusan kesejahteraan masyarakat yang telah belajar tentang perawatan diri ternyata masih memiliki pengetahuan yang kurang pada kosmetik<sup>12</sup>. Nilai rata-rata perilaku responden yaitu 7,10 sudah cukup bagus, dimana faktor yang

mempengaruhi perilaku seperti faktor kebudayaan, faktor sosial, faktor pribadi dan faktor psikologis

### Pengetahuan Responden

Pada data demografi sebagian besar responden sudah menyelesaikan tingkat sekolah menengah atas (SMA). Pendidikan dan pekerjaan yang berbeda antar responden ternyata memiliki dampak terhadap perbedaan pengetahuan tiap individu.

Setengah dari jumlah responden memiliki pengetahuan yang baik mengenai alkohol dan kosmetik, hanya usia yang memiliki pengaruh terhadap tingkat pengetahuan dengan nilai  $p\text{-value} < 0,05$  sedangkan untuk kategori lain tidak terdapat hubungan dengan tingkat pengetahuan dikarenakan pengetahuan tidak memihak pada gender melainkan kepada minat, lingkungan dan sikap kepedulian<sup>13</sup>.

### Perilaku responden

Perilaku responden pada penelitian ini juga berada pada kategori baik, namun tingkat

Tabel II. Hubungan status demografi terhadap skor rata-rata pengetahuan

Demografi responden	Tingkat Pengetahuan (n)			p-value
	Baik	Cukup	Kurang	
<b>Kosmetik</b>				
<i>Usia</i>				
18-25 tahun	31	62	1	0,006*
25-30 tahun	4	-	-	
<i>Jenis kelamin</i>				
Laki-laki	6	5	-	1,000
Perempuan	29	57	1	
<i>Pendidikan terakhir</i>				
SMP	1	1	-	0,974
SMA	32	58	1	
Sarjana	2	3	-	
<b>Alkohol</b>				
<i>Usia</i>				
18-25 tahun	31	43	20	0,085
25-30 tahun	3	1	-	
<i>Jenis kelamin</i>				
Laki-laki	2	6	3	0,193
Perempuan	32	38	17	
<i>Pendidikan terakhir</i>				
SMP	1	1	-	0,972
SMA	32	58	1	
Sarjana	2	3	-	

Keterangan: \* terdapat perbedaan yang p-valuenifikan

Tabel III. Hubungan status demografi terhadap perilaku

Demografi responden	Tingkat Perilaku		p-value
	Baik	Kurang	
<b>Usia</b>			
18-25 tahun	64	30	0,179
25-30 tahun	4	-	
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	5	6	0,087
Perempuan	63	24	
<b>Pendidikan terakhir</b>			
SMP	2	-	0,381
SMA	63	28	
Sarjana	3	2	

perilaku tidak ada hubungan dengan latar belakang status demografi responden dengan nilai p-value >0,05. Perilaku bisa muncul karena adanya hubungan timbal balik yang dikenal oleh rangsangan tanggapan dari luar dengan respon akan

membentuk perilaku yang baru. Perilaku individu dapat dipengaruhi oleh adat, sikap, emosi, nilai *etika*, kekuasaan, *persuasi*, dan genetika yang saling terkait secara berkesinambungan yang akan mempengaruhi perilaku<sup>14</sup>.

Tabel IV. Urgensi label halal pada pangan, kosmetik dan produk kosmetik yang beredar

Demografi responden	Tingkat urgensi (n)				
	Sangat penting	Penting	Biasa saja	Tidak penting	Sangat tidak penting
<b>Pangan</b>					
<i>Pendidikan akhir</i>					
SMP	2	-	-	-	-
SMA	73	16	-	2	-
Sarjana	5	-	-	-	-
<i>Agama</i>					
Islam	80	15	-	-	-
Kristen	-	1	-	2	-
<b>Kosmetik</b>					
<i>Pendidikan akhir</i>					
SMP	1	-	1	-	-
SMA	43	36	12	-	-
Sarjana	2	3	-	-	-
<i>Agama</i>					
Islam	46	39	10	-	-
Kristen	-	-	3	-	-

Tabel V. Faktor utama pada saat membeli kosmetik

Demografi responden	Faktor membeli kosmetik (n)				
	Kebutuhan	Kehalalan	Kualitas	Harga	Brand
<b>Usia</b>					
18-25 tahun	38	23	17	13	3
25-30 tahun	3	1	-	-	-
<b>Agama</b>					
Islam	40	24	17	11	3
Kristen	1	-	-	2	-

### Urgensi label halal

Sebanyak 81.63% responden yang beranggapan bahwa label halal pada produk pangan sangat penting (Tabel IV) namun terdapat 2.04% responden yang merasa label halal pada produk pangan tidak penting dan diketahui beragama kristen disebabkan oleh faktor kebiasaan, norma dan adat, serta lingkungan agama tersebut. Berbeda dengan orang di Inggris mengkonsumsi daging halal dan merasa lebih aman<sup>15</sup>.

Tingkat kesadaran halal juga terjadi pada produsen kosmetik halal di Malaysia<sup>16</sup>. Pada penelitian ini selisih *urgensi* label halal pangan dan kosmetik yang sedikit berbeda. Hal ini disebabkan karena keraguan individu

terhadap penggunaan produk halal jika tidak ada manfaat potensil yang dirasakan serta tidak sesuai dengan gaya hidup individu itu sendiri. Setelah dilakukan modernisasi kosmetik halal memiliki kelebihan dari keamanan dan kualitas produk<sup>17</sup> serta dikaitkan dengan simbol kebersihan, keselamatan dan kualitas tinggi yang membuat konsumen tertarik karena proses pembuatan kosmetik yang diproduksi dibawah kondisi higienis yang ketat menurut *Good Manufacturing Practice* (GMP) dan kesehatan masyarakat<sup>18</sup>.

Label halal sangat penting sebanyak 45.94%. Kepedulian responden terhadap label halal pada produk kosmetik ini sesuai dengan peraturan RI No 34 Tahun 2014 pada 67 yang

**Tabel VI. Hubungan label halal dan tulisan alkohol pada kemasan saat membeli kosmetik**

Kategori	Mempengaruhi saat membeli		p-value
	Ya	Tidak	
Logo halal			
<i>Islam</i>	80	15	0,418
<i>Kristen</i>	2	1	
Free alcohol			
<i>Islam</i>	57	38	1,000
<i>Kristen</i>	2	1	

menyatakan bahwa “Kewajiban bersertifikat halal bagi produk yang beredar dan diperdagangkan di wilayah Indonesia sebagaimana dimaksud dalam pasal 4. Terjadinya penurunan urgensi label halal sangat penting pada produk kosmetik dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti faktor kebutuhan, perilaku dan pengetahuan.

Pada penelitian ini 41.84% menjadikan kebutuhan merupakan faktor utama, dilanjutkan, kehalalan 24.49%, kualitas 17.34%, harga 13,26% dan brand 3,06%. Hal paling dasar yang harus terpenuhi untuk melakukan keputusan pembelian adalah kebutuhan yang ditunjukkan dengan pengaruh positif dan p-valuenifikan terhadap keputusan pembelian artinya jika terjadi peningkatan kebutuhan maka akan meningkatkan keputusan pembelian secara p-valuenifikan<sup>19</sup>.

Desain kemasan yang dimiliki suatu produk dapat menarik minat konsumen, baik berupa tulisan menarik ataupun gambar yang terdapat pada produk kemasan seperti label halal 83.67% dengan nilai p-value 0,418 dan pada tulisan *free alcohol* 60.20% dan nilai p-value 1,000 (tabel VI) ternyata dapat mempengaruhi niat saat membeli kosmetik. Melalui nilai p-value diketahui tidak ada pengaruh agama responden terhadap label halal dan tulisan *free alcohol*.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu dimana terdapat perbedaan dalam niat beli produk kosmetik yang memiliki label halal dan kosmetik yang tidak memiliki label halal, dimana kosmetik yang memiliki label

halal memiliki skor yang yang lebih tinggi dibandingkan kosmetik yang tidak memiliki label halal<sup>20</sup>. Selain hasil tersebut ternyata terdapatnya label halal pada suatu produk kosmetik dapat mempengaruhi persepsi individu mengenai kandungan alkohol pada kosmetik dengan hasil nilai p-value 0,024. Hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa logo halal yang berada pada suatu produk memiliki pengaruh yang positif terhadap persepsi individu terhadap suatu produk karena adanya logo halal pada suatu produk juga membantu masyarakat muslim dalam memilih produk agar terhindar dari yang diharamkan agama.

## KESIMPULAN

Sebagian besar responden mengetahui sudah ada produk kosmetik halal di Indonesia yang disertai dengan kebiasaan responden yang pernah melihat label halal pada kosmetik, walaupun urgensi label halal tidak sebesar pada produk pangan tapi hampir setengah responden menganggap bahwa label halal pada kosmetik sangat penting yaitu 46.94%. Label halal pada kosmetik membuat persepsi baru bagi masyarakat yaitu kosmetik berlabel halal tidak mengandung alkohol sesuai dengan uji *pearson correlation* dengan nilai p-value label halal 0,024 < 0,05 sehingga label halal dapat mempengaruhi persepsi masyarakat terhadap kandungan alkohol pada produk kosmetik berlogo halal dimana 61.24% responden memiliki persepsi bahwa kosmetik berlabel halal tidak mengandung alkohol. Penelitian ini masih memiliki

keterbatasan sehingga untuk penelitian selanjutnya bisa melakukan penelitian dalam skala populasi yang lebih luas karena pada penelitian ini hanya individu yang berada dilingkungan kampus. Bisa dilakukan pada masyarakat luas agar hasil yang didapat cukup mewakili keadaan yang sebenarnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Walgito B. *Pengantar Psikologi Umum*. Yogyakarta: CV Andi. 2010
2. Sadeeqa S. Sarriff A. Assessment of Knowledge, Attitude and Perception Among Hospital Pharmacists Regarding Halal Pharmaceuticals. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2014;4(5):80-86
3. Nurdyastuti I. Teknologi Proses Produksi Bio-Ethanol. 2015;75-83
4. Sulaiman, F., 2016, Mengenal Industri Petrokimia, Utirta press, Jakarta
5. Fatwa Majelis Ulama Indonesia. Hukum Alkohol. Jakarta: Majelis Ulama Indonesia. 2009
6. Elmi MI.. *Label Halal: Antara Spriritualitas Bisnis dan Komoditas Agama*. Malang: Madani. 2009
7. Nurrachmi R. The Global Development of Halal Food Industry: A Survey. *Tazkia Islamic Finance and Business Review*. 2017;11(1):39-56
8. Alim SA. Mawardi MK. Bafadhil AS. Pengaruh Persepsi Label Halal dan Kualitas Produksi Terhadap Keputusan Pembelian Produksi Fesyen Muslim. *Jurnal Administrasi Bisnis*. 2018;62(1):127-134
9. Erdem E. Varinli I. Yildiz E. The level of Consumers' Awareness and Perception in Consumption of Halal Cerified Products. *Europe Journal and Business and Management*. 2015;7(16):65-75
10. Syariena A. Puziah H. Rapid Determination of Residual Ethanol in Perfumery Products Using Headspace Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Middle-East Journal of Scientific Resears*. 2014;22 (3): 431-435
11. Haq MW. Batool M. Ahsan SH. Qureshi NR. Alcohol Use In Mouthwash and Possible Oral Health Concerns. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(3):186-190
12. Sukristiani D. Pengetahuan tentang Kosmetika Perawatan Wajah dan Riasan pada Mahasiswa Jurusan Kesejahteraan Keluarga Falkutas Teknik Universitas Negeri Padang, *Skripsi*, Jurusan Kesejahteraan Keluarga Falkutas Teknik Universitas Negeri Padang, 2014
13. Silalahi E. Syarifuddin. Sudibyo M. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Terhadap Pengetahuan tentang Lingkungan pada Siswa Tingkat SMP/MTS N dan SMA/MAN Aditityata di Kota Labuhanbatu. *Jurnal Pendidikan Biologi*. 2016;5(3):146-153
14. Nur AZO. Pengaruh Perilaku Individu Terhadap Hidup Sehat. *Majority*. 2015;4(7):109-113
15. Ismail RM. Global Issues and Challenges for The Halal Food Industry. *Paper Presented on China (Ningxia) International Cooperation Forum*. 2015
16. Mustafar M. Ismail RM. Othman SN. Abdulah R. A Study on Halal Cosmetic Awareness Among Malaysian Cosmetics Manufacturers. *International Journal of Supply Chain Management*. 2018;7(5):492-496
17. Hajipour B. Gharache M. Hamidizadeh MR. Mohammadian F. Raising Halal Cosmetic Awareness Among The Respective Consumers. *International Journal of Academic Research in Business and Sosial Sciences*. 2015;5(7): 338-348
18. Paendong M. Tielung M.V.J. Pengaruh Kebutuhan dan Gaya Hidup terhadap Keputusan Pembelian Ponsel Smartfren di Galeri Smartfren Cabang Manado. *Jurnal Berkala Ilmiah Efisiensi*. 2016;16(4):387-395
19. Putri TU. Mursitama TN. Furinto A. Abdinagoro SB. Does MUI Halal Logo Matter For Young Millennials?

- An Experiment Study in Cosmetic Mass Market Brand. *International Journal of Scientific and Technology Research*. 2019;8(9):888-890
20. Abdul M, Yahya M, Kamarulzaman S.A, Rahman M.M. The Perception of Malaysian Consumers on the Importance of Halal Logo in Their Purchasing Decision. *Journal of Humanities and Sosial Science*. 2016; 21(10):8-13



## Adverse Drug Reactions Study of Antihypertensive Drugs in Primary Care Settings

Yeni Farida\*, Kharimah Faizathus Tsalatsatun

Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah

Submitted: 17-06-2020

Revised: 24-09-2020

Accepted: 18-12-2020

Korespondensi : Yeni Farida : Email : yenifarida@staff.uns.ac.id

### ABSTRACT

Hypertension is one of the high-prevalence diseases in primary care. Failure to achieve the target of blood pressure is affected by non-compliance due to the antihypertensive adverse reactions. This study aims to determine adverse drug reaction (ADR) of antihypertensive drugs in primary care settings. A cross sectional study was conducted in "Sibela" Primary Care in Surakarta on March 2019. Investigators interviewed patients directly and observed supporting data from medical records. Hypertension patients with antihypertensive drugs at least for a month were eligible in this study. Then, the data were analyzed by the Liverpool algorithm that interpreted in 4 scales: unlikely, possible, probable, and definite. A total 70 subject were dominated by female (80%). Monotherapy of antihypertensive drugs prescribed to patient in primary care were amlodipine (80%) and captopril (10%). Nine events of ADR were found in hypertension patient. None ADR were doubtful. Possible ADR of amlodipine was drowsiness (5.4%), whereas probable ADR were nausea (3.4%), diuresis (1.8%), and abdominal pain (1.8 %). Definite ADR of captopril was dry mouth (14.3%) and probable ADR was abdominal pain (14.3%). Further investigation regarding the drowsiness, ADR of amlodipine, was needed.

Keywords: antihypertensive drugs; Liverpool Algorithm; primary care; ADR

### INTRODUCTION

Based on the health profile of Central Java province, and especially Surakarta city in 2017, hypertension was ranked the first for non-communicable disease with a total of 25,855 cases<sup>1</sup>. Hypertension is one of the most-commonly found diseases at primary health facilities. The prevalence of hypertension among adult patients in primary care of rural area was relatively high<sup>2</sup>. "Sibela" was one of the primary cares in Surakarta with high prevalence of hypertension. Based on preliminary study, we know that hypertension case increased from 806 cases (in 2017) to 2,567 cases (in 2018).

It was known that mortality risk were significantly increased among hypertension patient especially in untreated or uncontrolled blood pressure<sup>3</sup>. Uncontrolled blood pressure can lead to many complications in some organs including hearth, eyes, brain and peripheral arteries. One of the main causes of uncontrolled blood pressure is non-compliance. It may raise 5 times riskier than compliance patient. About 20-90% of patients have adverse event experiences due to their antihypertensive drugs<sup>4</sup>.

Study about ADR in hypertension treatment was important to be conducted for optimizing patient safety. Some studies about antihypertensive ADR in Indonesia conducted retrospectively<sup>5,6</sup>. Hence, it can not explored patients symptoms deeply. The most popular ADR causality assessment tools in Indonesia was Naranjo. Naranjo tool consist of 10 items question In this study, we used a new active surveillance pharmacovigilance method, published in 2011. It was modified from Naranjo tool to assesses the ADR and routed to more specific question resulting in four causality categories: 'unlikely,' 'possible,' 'probable,' and 'definite'<sup>7</sup>. The objective of this study was to monitor the ADR caused by antihypertensive drugs prescribed in "Sibela" primary care, Surakarta.

### METHODS

#### Settings

Cross-sectional study was conducted at Sibela Public Health Center, Surakarta, in March 2019. Studied subject were obtained by total sampling. Patients have been treated in antihypertension drugs for at least 1 month (investigators confirmed treatment duration

within interview), willing to be involved as respondents (informed consent), being able to communicate and read well were included. Meanwhile, respondents who did not answer the questions completely were excluded. This study was approved by ethics research committee in Faculty of Medicine Universitas Muhammadiyah Surakarta with ethical clearance no. 2119/B.1/KEPK-FKUMS/V/2019.

### Materials

Patients medical record were extracted to get information about patients' characteristic such as age, sex, occupational states, concomitant disease, and drugs dosing. Data limitations in medical records are complemented by direct interviews during the assessment of ADR. Investigators interviewed patients directly guided by checklist about adverse event of each drugs. Then, ADR were confirmed using Liverpool Algorithm<sup>7</sup>. Unlikely Naranjo tool that used scoring, it used flowchart that easy to follow and quick to complete. We used original version and translated by using back translation in UPT Bahasa Universitas Sebelas Maret.

### Data Analysis

Patients characteristic were analyzed descriptively by explaining the characteristics of each variable. The ADR of each drugs in every prescription calculated to total events of ADR drugs. The total cases of all drugs were calculated from total cases of drug used by patients (one prescription was one case). The result of ADR analysis in each drug interpreted based on Liverpool algorithm, consisting of 4 scales: 'unlikely,' 'possible,' 'probable,' and 'definite.'

## RESULTS AND DISCUSSION

During March 2018, a total of 70 hypertension patient in "Sibela" primary care were enrolled. We observed patients who have been treated for at least 1 month. Since, commonly ADR occurred 2 to 4 weeks after starting new medication or after increasing the dose<sup>8</sup>. We classified period of therapy in less than 6 month, 6-12 month and more

than 1 years. Limitation of this study was not associated treatment duration and ADR.

In this study, the prevalence of hypertension increased by age prior to patients more than 46 years old. The characteristic of studied subject was showed in table I. Peoples with age more than 46 years old are more likely to suffer hypertension. It was related to complex and varied factors. Contributing factors of increasing BP related to ageing include decreased baroreceptor sensitivity, increased responsiveness to sympathetic nervous system stimuli, altered renal and sodium metabolism and an altered renin-aldosterone relationship. Increasing blood pressure is associated with rising cardiovascular risk. The significant predictor is increased pulse pressure due to decreased diastolic and increased systolic blood pressure<sup>9</sup>.

Studied subject were dominated with female (56 patients) than male patients (14 patients). This is triggered by the decrease of estrogen hormone during menopause (40 – 55 years old). Cardiovascular disease is increases in post menopause women. It was associated to sex hormone, estrogen (E2), that has cardioprotective effect. Estrogen enhanced mitochondrial structure and function, diminishes ROS production, and reduces oxidative stress<sup>10</sup>.

Based on the occupational status, it can be seen that patients who are not working/jobless are more vulnerable to hypertension. The patients whose jobs are related to routine physical activities have less risk of hypertension since the routine physical activities lower the saturated fat, improves the sodium-elimination that occurs due to the change of kidney function, reduce plasma renin and catecholamine activities which may prevent high blood pressure. The reduction in blood pressure with physical activity is estimated to attenuation in peripheral vascular resistance, which related to neurohormonal and structural responses with reductions in sympathetic nerve activity and an increase in arterial lumen diameters<sup>11</sup>.

**Table I. Characteristic of studied subject in "Sibela" primary care**

Characteristics (N=70)	Frequency	Percentage
Age		
46-55	10	14 %
56-65	30	43 %
>65	30	43 %
Gender		
Female	56	80%
Male	14	20%
Treatment duration		
< 6 month	9	12.8%
6-12 month	19	27.2%
>1 years	42	60%
Occupational status		
Employer :		
Trader	5	7.1%
Coolie	1	1.4%
Labour	4	5.7%
Businessman	1	1.4%
Parking officer	1	1.4%
Freelance	1	1.4%
Unemployment	57	81.4%
Comorbide		
Diabetes	8	12 %
Cholesterol	4	6 %
Uric acid	2	3%
Stomach ulcer	4	6 %
Arthritis	1	1.4%
Vertigo	1	1.4%
Uric acid and cholesterol	3	4.2%
Uric acid and Diabetes Melitus	2	3%
Uric acid, Cholesterol and Diabetes Mellitus	1	1.4%
Without comorbide	44	62.8%

In its advanced, hypertension often suffered with comorbidities. Diabetes mellitus and hypertension are common diseases that coexist at a greater frequency than alone. This disease is associated with increase peripheral vascular resistance and vascular smooth muscle contractility through excessive response to norepinephrine and angiotensin II. It caused by vascular remodeling and increased body fluid volume associated with insulin resistance-induced hyperinsulinemia and hyperglycemia <sup>12</sup>.

Table II shows that the most-commonly used antihypertension is the single therapy of CCB-class amlodipine. Amlodipine is a third-generation calcium antagonist of dihydropyridine (DHP) which has an action mechanism by blocking the calcium flow into the smooth muscle of blood vessels and myocardial cells so it can reduce peripheral vascular resistance <sup>13</sup>.

Amlodipin is a long-action and lipophilic drug that can obstruct the oxidative damage in lipid bilayer, in which it prevents

**Table II. Distribution of Antihypertension usage in Sibela primary care**

Type of Drug	Drugs	Drugs dose	Amount (percentage)
<b>Monotherapy</b>			
CCB	Amlodipine 5 mg	1 tab / day	56 (80%)
ACEi	Captopril 12.5 mg	1 tab / 12 hours	7 (10%)
<b>Combination therapy</b>			
CCB + ACEI	Amlodipin 5 mg + Captopril 12.5 mg	Each 1 tablet/day	2 (2.8%)
CCB + Diuretik	Amlodipin 5 mg + Hidroklorotiazid 25 mg	Each 1 tablet/day	3 (4.3%)
ACEi + B-Bloker	Captopril 1.25 mg + bisoprolol 5 mg	Each 1 tablet/day	1 (1.4%)
CCB + ACEi + Diuretik	Amlodipin 5 mg + Captopril 12.5 mg + Furosemid 40 mg	Each 1 tablet/day	1 (1.4%)

**CCB : Chalcium Chanel Blocker; ACEi : Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoer**

free radicals and inhibit atherosclerosis formation. It has a high bioavailability (60-80%), and a slow elimination rate of 40-60 hours. Amlodipine also significantly reduces myocardial infarction by 26% and ischemic or stroke by 50%. Including in Calcium Chanel Blocker drugs, it can increase the nitric oxide production in heart failure patients.<sup>14</sup> Thus, the use of amlodipine is preferred because it has many advantages and is one of the drugs that should be available in the primary health care.

Based on table III, NSAID was the most commonly prescribed which is used to treat arthritis or muscle pain in hypertensive patients. Acetaminophen is a less-effective class of NSAID for dealing with pain if compared to other NSAIDs. However, paracetamol is more safe to use by those with cardiovascular disease than NSAIDs<sup>15</sup>. Some respondents are known to get prescription for aspirin. This is because aspirin is a standard antiplatelet therapy for heart and blood vessel disease. The mechanism of aspirin, as an antiplatelet effect, is acetylation of cyclooxygenase in platelets which obstructs

the permanent platelet formation<sup>16</sup>. Antiplatelet dose of Aspirin is 75-325 mg/day<sup>17</sup>.

The use of other drugs are related to the possibility of drug interactions. Based on the study, there are interactions between the use of antihypertensive drugs with NSAIDs. Interactions between NSAIDs and antihypertensive drug occur in ACEI or ARB drug classes, and diuretics but not in the prescription of other classes of antihypertensive drugs<sup>18,19</sup>. If the use of NSAID in hypertension patients is properly controlled, it can reduce the risk of hypotension complications<sup>20,21</sup>.

The use of NSAIDs causes obstruction of prostaglandin and prostacyclin synthesis. Prostaglandin is a compound that has an inhibitory effect on sodium and water reabsorption in the kidneys<sup>22</sup>. Previous study reported that amlodipine was found to be the most common drug associated with ADR. Table IV provided ADR data due to antihypertension drugs in "Sibela" primary care.

**Table III. Distribution of Other Drug-Usage in hypertension Patients**

Class of Therapy	Drugs	Number of Prescription (N=142)	Percentage
NSAID	Diclofenac Sodium	14	37.3%
	Acetaminophen	22	
	Mefenamic acid	13	
	Aspirin	4	
Corticosteroids	Dexamethasone	2	1.4%
Vitamin	Vitamin B12	16	26.1%
	Vitamin B6	6	
	Vitamin B1	6	
Supplement	Complex Vitamin B	9	11.3%
Antigout	Calcium Lactate	16	
Antihistamines	Allopurinol	5	3.6%
	Ranitidin	1	5.6%
	Chlorpheniramine (CTM)	7	
Antidiabetic	Glimepiride	8	8.4%
	Metformin	4	
Anticholesterol	Simvasatin	4	2.8%
Antacids	Antacids	4	2.8%
Antiangina	ISDN	1	0.7%

#### **Adverse event of amlodipine: drowsiness**

The drowsiness was occurring in 3 respondents with a *possible* scale. Respondents reported that drowsiness appeared while taking the drug but none if the drug was stopped. It happened repeatedly, so it was supposed to positive rechallenge. Two of them did not have comorbidities and did not use of other drugs (vitamin B1 and calcium lactate) that caused drowsiness. Another one, sometimes used CTM when had sleeping disorder. Drowsiness was suspected to be caused by the amlodipine's effect on the central nervous system, especially on the autonomic nerve<sup>23</sup>. However, it has never been reported before, so it needs further investigation.

#### **Adverse event of amlodipine: Stomach discomfort (abdominal pain, nausea, vomiting)**

The nausea happens to 2 respondents with a scale of *probable*, while the abdominal pain occurs in a respondent with a scale of

*probable*. Respondents were suspected positive rechallenge because abdominal pain followed after taking medications. In one respondent, Amlodipine were used concomitantly with Acetaminophen which also has ADR of nausea. However, respondent previously had never nausea after taking Acetaminophen. This adverse effect is triggered by the nitric and antagonist calcium can lower the sfingter pressure in the esophagus so that it causes gastric acid and GERD<sup>24</sup>. Nausea, vomiting and frequent urination are also often reported after using amlodipine. Amlodipine medication is included in DHP group which has the potential to cause worse gastric disorder than the NDHP group<sup>25,26</sup>.

#### **Adverse event of amlodipine: diuresis**

The diuresis happens to a respondent. Some literatures stated that the use of both single or combined antagonist calcium can increase urinary prevalence by 2.65 times especially in women over 55 years old<sup>27</sup>. In this study, diuresis happens in 77 years old

Table IV. ADR of antihypertension drugs

Medication Therapy	ADR	Number of patients (%)	Supporting Data	Scale
Amlodipin (N=56)	Drowsiness	3 (5.4%)	Positive rechallenge, in one respondent sometimes used CTM	Possible
	Nausea	2 (3.4%)	Positive rechallenge, Concomitant used with Acetaminophen	Probable
	Abdominal pain / stomach discomfort	1(1.8%)	Positive rechallenge	Probable
	Increased urinary frequency	1(1.8%)	Diabetes Melitus as comorbide	Probable
Captopril (N=7)	Dry cough	1 (14.3%)	Positive rechallenge	Definite
	Dry mouth		Positive rechallenge	
	Stomach Pain/Cramp	1 (14.3%)	Concomitant used with mefenamic acid	Probable

respondent. Diuresis effect related to natriuretic effect of amlodipine, although the occurrence due to the effect is less than 1%. Yet, the effect is reported to increase urine frequency<sup>28</sup>. In this study, diuresis effect may also as consequence of diabetes mellitus in this respondent.

#### ADR of Captopril: dry cough and mouth

The ADR of dry cough and mouth occur in a respondent with a *definite* scale. In this study, respondent reported had dry cough after taking captopril and getting better after stop it. According to the literature, dry cough is the most-commonly occurred ADR of using captopril (about 5-20%). Dry cough can happens immediately within hours after first intake of the dose or delayed in weeks or months later<sup>29</sup>. This ADR correlates to an increase in bradykinin and P-substance that are reversible if the drug is stopped<sup>29,30</sup>

The dry cough occurs due to an increase in cough sensitivity, namely formation of bradykinin and prostaglandin. Meanwhile, the dry mouth (rash) is caused by the the sulfhydryl (SH) group on captopril that is not possessed by other ACE-inhibitors. The dry mouth can be reversed when the drug is stopped or antihistmain is given. This ADR is experienced by 10% of the patients who get

captopril therapy. Some effects may also disappear even though the patients continue to consume the drugs<sup>31</sup>.

#### ADR of Captopril: Abdominal Pain

The abdominal pain happens on a patient with a *probable* scale. In this study, beside captopril, respondent also consumed mefenamic acid as symptomatic therapy. Mefenamic acid also reported has ADR of abdominal pain<sup>32</sup>. This ADR may occur due to intestinal angioedema, although it is rarely reported. This angioedema causes swelling of the small intestine that is followed by nausea, vomiting, and / or diarrhea. An Afro-America woman has ever reported the abdominal pain after using drug with the same class, namely lisinopril<sup>33</sup>. Other research mentions that indigestion may happen due to the bradykinin mechanism, which is known to trigger upper respiratory tract angioedema that is connected to the digestive tract<sup>34</sup>.

This study only reports the kinds and the number of ADR without intervention and follow-up to control the ADR found so it needs further investigations. This research still has limitations because the analytical instrument used was the original version and has not been adapted and tested in Indonesia so there is a possibility of bias.

## CONCLUSION

Adverse drug reactions (ADR) of amlodipine were drowsiness (5.4%) with a *possible* scale, nausea (3.4%) with a *probable* scale, diuresis (1.8%) with a *probable* scale, and abdominal pain (1.8%) with a *probable* scale. ADR of captopril were dry cough and dry mouth (14.3%) with a *definite* scale, and abdominal pain (14.3%) with a *probable* scale. Further investigation regarding the drowsiness, ADR of amlodipine, was needed.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors have declared “no conflicts of interest”

## DAFTAR PUSTAKA

1. Indonesian Health Ministry. *Basic Health Research*. Jakarta; 2018.
2. Widjaja FF, Santoso LA, Barus NRV, Pradana GA, Estetika C. Prehypertension and hypertension among young Indonesian adults at a primary health care in a rural area. *Med J Indones*. 2013;22(1):39-45.
3. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: The NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018;8(1).
4. Tedla YG, Bautista LE. Drug ADR Symptoms and Adherence to Antihypertensive Medication. *Am J Hypertens*. 2016;29(6):772-779.
5. Paranoan R, Manggau MA, Kasim H, Djide MN, Lallo S, Djabir YY. Analisis Efektivitas Dan Efek Samping Penggunaan Antihipertensi Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Rawat Inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. *Maj Farm dan Farmakol*. 2019;23(1):13-15.
6. Kristanti P. Efektifitas Dan Efek Samping Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas Kalirungkut Surabaya. *Calyptra J Ilm Mhs Univ Surabaya*. 2015;4(2).  
<https://journal.ubaya.ac.id/index.php/ji>
7. mus/article/view/2077/1635. Accessed September 23, 2020.
7. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One*. 2011;6(12).
8. Bina D, Komunitas F, Klinik DAN, et al. *Pharmaceutical care*. 2006.
9. Pinto E. Blood pressure and ageing. 2007:109-114.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805932/>. Accessed November 11, 2019.
10. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33.
11. Hegde SM, Solomon SD. Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(10).
12. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: Physiology and pathology review-article. *Hypertens Res*. 2018;41(6):389-393.
13. Taylor SH. Usefulness of amlodipine for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1994;73(3).
14. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: A first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Hear*. 2016;3(2):1-7.
15. Turtle EJ, Dear JW, Webb DJ. A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(6):1396-1405.
16. Yunita EP, Zulkarnain BS, Aminuddin M. Aspirin Resistance in Coronary Artery Disease with Hypertensive Patients. *Indones J Clin Pharm*. 2015;4(1):28-38.
17. Kour D, Tandon VR, B. K, Mahajan A, Parihar A, Smotra S. Aspirin Resistance. *JK Sci*. 2006;8(2):116-117.

18. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: A population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(11):1533-1540.
19. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med.* 2012;125(1):14-22.
20. Rosenberg A, Agiro A, Gottlieb M, et al. Early trends among seven recommendations from the choosing wisely campaign. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1913-1920.
21. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, et al. Frequency and Associations of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use among Patients with a Musculoskeletal Disorder and Hypertension, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1516-1525.
22. Landefeld K, Gonzales H, Sander GE. Journal of Clinical Case Reports Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Clin Case Reports.* 2016;6(7):10-12.
23. Milovanović B, Trifunović D, Milićević N, Vasić K, Krotin M. The significance of amlodipine on autonomic nervous system adjustment (ANSA Method): A new approach in the treatment of hypertension. *Srp Arh Celok Lek.* 2009;137(7-8):371-378.
24. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(1):83-89.
25. Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2007;72(12):1543-1549.
26. Sanghavi, Someshwari, Rajanandh, Seenivasan. Amlodipine Induced Severe Pedal Edema: A Case Report from a Tertiary Care Hospital. *J Pharmacovigil.* 2017;5(5).
27. Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW, Wittert GA, Link CL, McKinlay JB. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int.* 2012;109(11):1676-1684.
28. Galappatthy P, Waniganayake YC, Sabeer MIM, Wijethunga TJ, Galappatthy GKS, Ekanayaka RAI. Leg edema with (S)-amlodipine vs conventional amlodipine given in triple therapy for hypertension: A randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):1-10.
29. Dicipinigaitis P V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 SUPPL.):169S-173S.
30. Tom B, Dendorfer A, De Vries R, Saxena PR, Danser AHJ. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: A matter of metabolism. *Br J Pharmacol.* 2002;137(2):276-284.
31. Kumar R, Sharma R, Bairwa K, Roy KR, Kumar A, Baruwa A. Modern Development in ACE inhibitors. *Der Pharm Lett.* 2010;2(43):388-419.
32. Lacy CF, Armstrong LL, Glodman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook.* 17th Edition. Hudson: Lexi-Comp; 2009.
33. Palmquist S, Mathews B. Isolated intestinal type angioedema due to ACE-inhibitor therapy. *Clin Case Reports.* 2017;5(5):707-710.
34. Celbek G, Aydın Y, Ermiş F, Güngör A, Kutlucan A, Önder E. Rare Acute Pancreatitis Cases Due to Different Antihypertensive Drugs: Four Cases. *Acta Medica Anatolia.* 2014;3(X-X).



## Hubungan *Drug Related Problems* (DRPs) Obat Antidiabetika terhadap Ketercapaian Kendali Glikemik pada Pasien Rawat Inap Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Nyeri Neuropati

*The Relationship Between Drug Related Problems of Antidiabetic Medication with Glicemic Control of Hospitalized Type 2 Diabetes Melitus with Neuropatic Pain Patients*

Anggraini Citra Ryshang Bathari<sup>1,2</sup>, Fita Rahmawati<sup>3\*</sup>, Ika Puspita Sari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Instalasi Farmasi dan Sterilisasi, Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Submitted: 14-07-2020

Revised: 29-11-2020

Accepted: 29-12-2020

Korespondensi : Fita Rahmawati : Email : malihahanun@yahoo.com

### ABSTRAK

*Drug Related Problems* (DRPs) yang berkaitan dengan obat-obat antidiabetika sering terjadi pada pasien rawat inap Diabetes Melitus (DM) karena adanya komorbid, komplikasi, dan polifarmasi. Nyeri neuropati merupakan salah satu komplikasi DM dengan prevalensi kejadian diabetik neuropati meliputi 50% dari penyandang DM. Adanya DRPs dapat menyebabkan tidak tercapainya luaran terapi pasien. Penelitian ini bertujuan meneliti hubungan antara DRPs obat antidiabetika terhadap kendali glikemik pada pasien rawat inap DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati. Penelitian ini menggunakan rancangan *cohort* retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada. Penelitian ini melibatkan 50 pasien yang terbagi dalam kelompok yang mengalami DRPs sebanyak 36 pasien dan kelompok non DRPs sebanyak 14 pasien. Data diambil dari rekam medis pasien rawat inap periode tahun 2018-2019 yang memenuhi kriteria inklusi. DRPs yang dinilai meliputi pemilihan obat kurang tepat, perlu tambahan terapi, dan perlu penambahan dosis. Luaran terapi yang dinilai adalah tercapainya kendali glikemik sesuai kriteria *American Diabetic Association* 2019. Analisis hubungan DRPs obat antidiabetika terhadap ketercapaian kendali glikemik menggunakan *Chi-square test* dengan taraf kepercayaan 95% dan kemaknaan  $p < 0,05$ . Dari hasil penelitian diidentifikasi DRPs sebanyak 38 kejadian. Kategori kejadian *drug related problems* terdiri dari butuh tambahan terapi obat sebesar 26,3%, obat salah sebesar 55,2%, dosis terlalu rendah sebesar 18,4%. Terdapat hubungan antara *drug related problems* obat antidiabetika terhadap ketercapaian kendali glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati rawat inap ( $p=0,005$ ). Identifikasi DRPs sangat diperlukan untuk mencegah timbulnya efek negatif luaran terapi pasien.

Kata kunci: Diabetes melitus type 2; *Drug related Problems*; target glikemik; komplikasi neuropati

### ABSTRACT

*Drug Related Problems* (DRPs) associated with Type-2 Diabetes Melitus is commonly caused by multi drug prescription since Type-2 Diabetes Mellitus has comorbid dan complication diseases. Neuropathic pain has 50% prevalence of Type-2 diabetes Mellitus Complication. DRPs can cause can cause inadequate therapy that might be the risk factor leads to neuropathic pain. This study was aimed to investigate the association between drug related problems of antidiabetic medication with glicemic control of hospitalized type 2 diabetes melitus with neuropathic pain patients. Cohort-study is used in this study. 50 patients were conducted in this study that underwent Hospital treatment at Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada during the periods of 2018-2019. This study involved 50 patients who were divided into groups that experienced DRPs by 36 patients and non DRPs by 14 patients. All of the 50 has meet the inclusions criterias. Statistical analysis was using Chi-square test 95% confidence interval ( $p < 0.05$ ). A number of 38 DRPs have found consists of 26,3% need more therapy, 55,2% with wrong drug therapy, 18,4% inadequate dosing. There was an association between DRPs of antidiabetics regiments and glycemic target on Type-2 Diabetes Mellitus patients with neuropathic pain complication ( $p=0,005$ ). Identification of DRPs is needed to prevent the negative effect of patient therapy outcomes.

Keywords: *Drug Related Problems*; glycemic target; Type-2 Diabetic mellitus

## PENDAHULUAN

Diabetes telah menjadi permasalahan global terbesar di abad 21<sup>1</sup> serta menjadi ancaman serius di dunia kesehatan. *International Diabetes Federation* (IDF) Atlas 2015 memperkirakan jumlah penderita diabetes pada tahun 2040 sebanyak 642 juta jiwa. Indonesia menduduki peringkat keenam dunia sebagai negara penyandang diabetes<sup>2</sup>. Riskesdas melaporkan terjadinya peningkatan prevalensi diabetes yang signifikan yaitu 6.9% di tahun 2016 menjadi 8.5% pada tahun 2018 sehingga estimasi penderita diabetes di Indonesia adalah 16 juta orang. Laporan Surveilans Terpadu Penyakit (STP) Daerah Istimewa Yogyakarta tahun 2017 menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular terbanyak keempat dengan jumlah 8.321 kasus<sup>3</sup>.

Pencegahan terhadap terjadinya komplikasi diabetik neuropati difokuskan pada pengendalian kadar glukosa darah dan modifikasi gaya hidup. Pengendalian kadar glukosa darah dapat mengurangi resiko terjadinya komplikasi *distal symmetric polyneuropathy* (DSPN) sebesar 78% pada pasien DM type 1 dan 5% - 9% pada pasien DM type 2<sup>4</sup>. Penelitian *Action to Control Cardiovascular Risk* (ACCORD) tahun 2010 menyebutkan bahwa penurunan resiko komplikasi DSPN perlahan namun signifikan pada pasien DM type 2 yang melakukan pengendalian glikemik dan diikuti selama 5 tahun<sup>5</sup>. Kondisi hiperglikemia dikaitkan dengan kejadian komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular sehingga diperlukan penanganan yang tepat<sup>6</sup>.

Salah satu bentuk manajemen DM adalah intervensi farmakologis untuk mencapai target luaran terapi yang diharapkan. Seringkali pasien DM mengalami penyulit atau komorbid sehingga beresiko mengalami *drug related problems* (DRPs). DRPs didefinisikan sebagai suatu kejadian permasalahan pengobatan baik aktual maupun potensial yang dapat berpengaruh terhadap luaran terapi yang akan dicapai pasien<sup>7</sup>. Sebuah penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi DRPs yang muncul

pada pasien DM type 2 dengan komplikasi dislipidemia memberikan hasil 406 DRPs berhasil diidentifikasi dan 91,8% dari total pasien (n = 191) setidaknya mengalami satu kejadian DRPs dengan rerata  $1,94 \pm 1,1$  masalah tiap pasien<sup>8</sup>. Penelitian lain melakukan identifikasi DRPs pada pasien DM type 2 dengan hipertensi, memberikan hasil 387 DRPs teridentifikasi dengan 90,5% dari total pasien (n = 200) mengalami setidaknya satu DRPs dengan rerata  $1,9 \pm 1,2$  masalah tiap pasien<sup>9</sup>. Studi terdahulu telah menghubungkan antara DRPs dengan kadar glukosa darah<sup>10</sup>, tetapi sejauh ini belum ditemukan adanya penelitian yang menghubungkan kejadian DRPs dengan ketercapaian kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara DRPs obat antidiabetika terhadap kendali glikemik pada pasien rawat inap DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati. Apoteker diharapkan dapat melakukan identifikasi dan melakukan pencegahan terhadap kejadian DRPs agar tercapai hasil terapi yang terbaik bagi pasien.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cohort* retrospektif. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan *ethical clearance* dari komite etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada No. KE/FK/0118/EC/2020.

Pengumpulan subyek dilakukan dengan menggunakan data retrospektif rekam medis pasien rawat inap periode 2018-2019. Pengumpulan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *purposive sampling* terhadap pasien DM tipe 2 rawat inap di bangsal Penyakit Dalam RSA UGM. Subyek dari penelitian ini adalah pasien rawat inap dengan diagnosa DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati yang menjalani rawat inap tahun 2018-2019 di RSA UGM sesuai kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa (>18 tahun) menjalani rawat inap di bangsal

Penyakit Dalam RSA UGM dengan diagnosa DM tipe 2 disertai nyeri neuropati, mendapatkan terapi antidiabetika baik oral maupun injeksi, dan bukan pasien kritis (ICU). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang mengalami sepsis atau infeksi yang didapat di rumah sakit selama masa perawatan dan pasien pulang paksa. Subyek penelitian terbagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok pasien dengan kejadian *DRPs* antidiabetika dan kelompok pasien yang tidak mengalami kejadian *DRPs* dengan jumlah masing-masing 36 dan 14 pasien.

Penentuan rumus besar sampel dilakukan dengan menggunakan rumus besar sampel:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

dengan nilai  $P_1$  (proporsi kelompok terpapar *DRPs* hasil studi pendahuluan sebesar 0,64) dan  $Z_{\alpha}$  serta  $Z_{\beta}$  yang ditetapkan masing-masing 1,64 dan 0,842; maka jumlah minimal sampel yang diperlukan pada masing-masing kelompok adalah 29. Pada penelitian ini jumlah sampel sebanyak 50 sampel dengan kekuatan penelitian sebesar 90%

*DRPs* kategori potensial dan aktual diidentifikasi pada penelitian ini. Kategori *DRPs* meliputi butuh tambahan terapi obat yang didefinisikan jika dalam penelitian ini terdapat suatu kondisi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan bahwa pasien membutuhkan tambahan terapi obat untuk memperbaiki kondisinya namun pasien belum mendapatkan terapi tersebut selama pasien menjalani rawat inap, kategori *DRPs* obat salah didefinisikan bila obat yang diberikan untuk pasien merupakan obat yang efektif tetapi bukan yang paling aman, dan kategori *DRPs* dosis terlalu rendah.

Pengukuran luaran terapi dilihat dari pemeriksaan kadar glukosa sewaktu (GDS) dan atau glukosa puasa (GDP) yang hasilnya dinilai berdasarkan target kendali glukosa darah berdasarkan *American Diabetes*

*Association* 2019. Evaluasi GDS dan atau GDP saat pasien pertama kali masuk untuk dirawat inap akan dicatat sebagai data awal dan akan dilakukan pengukuran ulang terhadap GDS dan atau GDP sebelum pasien pulang untuk mengevaluasi ketercapaian kendali glikemik. Luaran terapi dikelompokkan menjadi tercapai dan tidak tercapai. Kriteria tercapai bila hasil pemeriksaan GDS < 200mg/dL dan atau GDP < 130 mg/dL. Kriteria tidak tercapai bila hasil pemeriksaan GDS > 200 mg/dL dan atau GDP > 130 mg/dL.

Hubungan *DRPs* terhadap ketercapaian kendali glikemik dianalisis menggunakan *Chi square test*. Nilai  $p < 0,05$  menunjukkan terdapat hubungan antara *DRPs* dengan luaran klinis ketercapaian kendali glikemik.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik demografi pasien pada penelitian ini meliputi distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, dan lama rawat inap. Distribusi karakteristik demografi pasien tersaji dalam tabel I.

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes yang meliputi menghilangkan keluhan DM, mengurangi komplikasi akut, mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mkiroangiopati dan makroangiopati, serta turunnya morbiditas dan mortalitas DM. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif<sup>11</sup>.

Obat antidiabetika yang digunakan di Rumah Sakit Akademik UGM meliputi dua jenis sediaan yaitu antidiabetika oral dan injeksi (Tabel II). Obat ini dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi tergantung pada respon klinis pasien dan hasil dari pemeriksaan glukosa darah.

Upaya pencegahan terhadap terjadinya diabetik neuropati dilakukan melalui pengendalian glukosa dan modifikasi gaya hidup. Optimalisasi kendali glukosa dapat mencegah atau memperlambat progresifitas

**Tabel I. Karakteristik Demografi Pasien DM Tipe 2 Dengan Komplikasi Nyeri Neuropati Rawat Inap**

Karakteristik Demografi	Jumlah Pasien kelompok DRP (N=36)	Jumlah Pasien kelompok non DRP (N=14)	Jumlah Pasien (N=50)
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	17 (47,3%)	5 (35,7%)	23 (46%)
Perempuan	19 (52,7%)	9 (64,3%)	27 (54%)
<b>Usia</b>			
20-34 tahun	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (2%)
35-49 tahun	7 (19,4%)	3 (21,4%)	9 (18%)
50-64 tahun	23 (63,9%)	9 (64,3%)	32 (64%)
≥ 65 tahun	5 (13,9%)	2 (14,3%)	8 (16%)
<b>Durasi menderita DM</b>			
< 5 tahun	17 (47,2%)	6 (42,8%)	19 (38%)
5-10 tahun	17 (47,2%)	6 (42,8)	27 (54%)
> 10 tahun	2 (5,6%)	2 (14,3)	4 (8%)

**Tabel II. Pola Peresepan Obat Antidiabetika Pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Nyeri Neuropati Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik UGM**

Pola Peresepan	Golongan Obat Antidiabetika	Jumlah pasien	Persentase (%)
Tunggal	Insulin <i>rapid acting</i>	18	36
	Insulin <i>long acting</i>	5	10
	Biguanide	6	12
	Thiazolidinedione	4	8
Kombinasi 2 obat	Biguanide + thiazolidinedione	4	8
	<i>Human premixed</i> insulin	5	10
	Insulin <i>rapid acting</i> + biguanide	4	8
	Insulin <i>rapid acting</i> + <i>long acting</i>	1	2
	Sulfonilurea + biguanide	1	2
Kombinasi 3 obat	Acarbose + biguanide + thiazolidinedione	1	2
	Insulin <i>rapid acting</i> + biguanide + thiazolidinedione	1	2
<b>Total</b>		<b>50</b>	<b>100</b>

komplikasi distal simetrik polineuropati<sup>4</sup>. Tabel II menunjukkan penggunaan antidiabetika tunggal paling banyak adalah insulin *rapid acting* sebesar 36%. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan penggunaan insulin *rapid acting* subkutan sebelum makan frekuensi 4 - 6 jam atau jika pasien menerima nutrisi enteral maupun parenteral diindikasikan untuk koreksi hiperglikemia<sup>12</sup>. Kondisi hiperglikemia pada pasien DM tipe 2 yang

dirawat inap adalah ketika glukosa darah >140 mg/dL. Terapi insulin harus segera diberikan pada kondisi hiperglikemia persisten (glukosa darah ≥180 mg/dL). Target terapi yang direkomendasikan adalah kadar gula darah antara 140 - 180 mg/dL untuk pasien *critical* maupun *non critical*<sup>29</sup>.

Pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati di RSA UGM sebagian besar masuk rumah sakit melalui instalasi gawat darurat dengan keluhan lemas, nyeri pada

kedua tungkai, dan seringkali dalam keadaan hiperglikemia. Pada kondisi yang memerlukan regulasi glukosa darah yang relatif cepat dan tepat, insulin merupakan pilihan terbaik karena kerjanya cepat dan dosisnya dapat disesuaikan dengan hasil kadar glukosa darah. Prinsip terapi insulin dimulai dari dosis kecil yang kemudian dinaikkan secara bertahap, untuk mencegah hipoglikemia dan mungkin dapat memerlukan terapi kombinasi oral dan insulin atau insulin saja<sup>11</sup>.

Kombinasi dua obat yang banyak digunakan pada penelitian ini adalah *human premixed* sebesar 16,94%. Insulin *premixed* merupakan campuran antara *short-acting* insulin dengan *intermediate-acting* insulin dalam kombinasi dosis tetap 30/70 atau 50/50. Keuntungan penggunaan *human premixed insulin* ini adalah dosis yang akurat, efikasi, dan kenyamanan dari pasien karena dapat meningkatkan kepatuhan penggunaan insulin dan dapat digunakan untuk pengendalian glukosa jangka panjang<sup>13</sup>. Namun demikian pada penelitian ini belum semua pasien dapat terkendali kadar glukosa dengan penggunaan insulin *premixed*. Hal ini dapat disebabkan karena dosis yang tidak adekuat sehingga dibutuhkan penambahan dosis.

Banyak pasien DM tipe 2 dewasa mendapatkan lebih dari 1 golongan obat antidiabetika untuk mencapai kendali glukosa yang adekuat. Kendali glukosa dapat mengurangi resiko mikrovaskular seperti neuropati dan retinopati. Kombinasi dua antidiabetika oral yang paling banyak pada penelitian ini adalah biguanide (metformin) dan thiazolidinedione (pioglitazone). Metformin merupakan *first line* pengobatan DM tipe 2, obat ini memiliki efikasi yang baik, aman, dan murah. Metformin diberikan pertama kali saat pasien terdiagnosa DM tipe 2 kecuali bila terdapat kontraindikasi. Pada kebanyakan kasus, penggunaan metformin dikombinasikan dengan modifikasi gaya hidup. Pada pasien yang tidak dapat mencapai target A1C yang telah ditentukan selama 3 bulan dan pasien tidak memiliki penyakit penyerta ASCVD atau CKD,

dipertimbangkan penggunaan kombinasi metformin dengan enam obat antidiabetik yaitu sulfonilurea, thiazolidinedione, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 reseptor agonis, atau insulin basal. Pemilihan obat ini harus berdasarkan efek spesifik obat dan kondisi pasien<sup>29</sup>.

Thiazolidinedione merupakan agonis PPAR- $\gamma$ . Obat ini meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan otot, hati, dan lemak secara tidak langsung<sup>30</sup>. Studi *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (Proactive Study)* menyatakan pioglitazone mengurangi mortalitas dari non fatal infark miokard dan stroke infark pada pasien DM tipe 2 yang beresiko tinggi terhadap penyakit makrovaskular<sup>14</sup>. Penelitian *cohort Korean NHIS claim database* yang mengikutsertakan 349.476 pasien DM tipe 2 menyebutkan penggunaan kombinasi metformin dan pioglitazone dihubungkan dengan penurunan total kejadian CVD, resiko stroke iskemik, dan peningkatan resiko gagal jantung dibandingkan penggunaan kombinasi DPP4i dan metformin<sup>15</sup>.

### **Identifikasi Drug Related Problems**

Pada penelitian ini identifikasi dan penilaian terhadap terjadinya kejadian *drug related problems* dilakukan dengan menilai efektifitas obat antidiabetika dalam menurunkan glukosa darah pasien sesuai dengan sasaran glikemik sesuai rekomendasi dari *American Diabetes Association* (2019) dan rekomendasi dokter penanggung jawab pasien. Hasil penelitian menunjukkan dari total 50 pasien ditemukan 38 kejadian DRPs. Tabel III menunjukkan jenis DRPs yang teridentifikasi.

### **Butuh tambahan terapi obat**

Butuh tambahan terapi obat didefinisikan sebagai suatu kondisi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan bahwa pasien membutuhkan tambahan terapi obat untuk memperbaiki kondisinya, namun pasien belum mendapatkan terapi tersebut selama pasien menjalani rawat inap. Termasuk dalam

**Tabel III. *Drug Related Problems* Obat Antidiabetika Pada Pasien Rawat Inap DM Tipe 2 dengan Nyeri Neuropati**

Kategori DRPs	Jumlah Kejadian	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Butuh tambahan terapi obat	10	10	26,3
Obat salah	21	21	55,2
Dosis terlalu rendah	7	7	18,4
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

**Tabel IV. Kondisi yang Membutuhkan Terapi Tambahan Obat**

Pasien	Obat yang Diterima	Obat yang Dibutuhkan	Kadar Glukosa Pada Pemeriksaan Akhir
1	Pioglitazone 1x15 mg	insulin basal	GDS 235 mg/dL, GDP 198 mg/dL, GD2JPP 216 mg/dL
7	Lantus 1x20 unit	Insulin rapid	GDS 249 mg/dL, GDP 203 mg/dL
14	Novorapid 3x19 unit	Insulin basal	GDS 162 mg/dL, GDP 225, GD2JPP 296
15	Pioglitazone 1x15 mg, metformin 3x500 mg	insulin basal	GDS 259 mg/dL, GDP 225 mg/dL, GD2JPP 270 mg/dL
21	Pioglitazone 1x15 mg	insulin basal	GDS 198 mg/dL, GDP 221 mg/dL, GD2JPP 216 mg/dL
23	Novorapid 3x19 unit	Insulin basal	GDS 162 mg/dL, GDP 211 mg/dL, GD2JPP 314 mg/dL
29	Lantus 1x20 unit	Insulin rapid	GDS 362 mg/dL, GDP 362 mg/dL, GD2JPP 160 mg/dL
30	Lantus 1x32 unit	Insulin rapid	GDS 203 mg/dL, GDP 203 mg/dl
34	Novorapid 3x12 unit, metformin 3x500 mg	Insulin basal	GDS 464 mg/dL, GDP 261 mg/dL, GD2JPP 268 mg/dL
39	Lantus 1x20 unit	Insulin rapid	GDS 490 mg/dL, GDP 209 mg/dL, GD2JPP 218 mg/dL

kategori ini adalah diperlukannya kombinasi obat antidiabetik untuk mengatasi kadar gula darah pasien yang masih belum mencapai target terapi.

Penyebab terjadinya *DRPs* kategori butuh tambahan terapi obat pada 10 pasien ini adalah kondisi hiperglikemia yang masih dialami pasien selama dirawat inap meski sudah diberikan obat antidiabetika. Obat antidiabetika yang sudah diberikan ke pasien dinilai belum dapat mengendalikan kadar glukosa baik puasa, sewaktu maupun dua jam setelah makan sehingga perlu diberikan kombinasi untuk meningkatkan efek sinergisme obat antidiabetika.

Penambahan terapi insulin direkomendasikan oleh American Diabetes Association (2019) pada pasien diabetes

melitus tipe 2 yang mengalami hiperglikemia pada perawatan rawat inap. Pada pasien no 1, 15, dan 21 terlihat kadar glukosa darah sewaktu, puasa, dan 2 jam *post prandial* masih pada rentang diatas 180 - 200 mg/dL. Pada kasus ini kendali glukosa *prandial* maupun *post prandial* belum tercapai. Kombinasi antara obat antidiabetika oral dan insulin diindikasikan bila terapi tunggal antidiabetika oral atau kombinasi antidiabetika oral belum dapat mencapai target glikemi<sup>29</sup>.

Pioglitazone merupakan obat golongan thiazolidinedion dan bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan otot, hati, dan lemak serta memiliki efek dalam mengurangi produksi glukosa hepatic<sup>16, 31</sup>. Pioglitazone dapat mengurangi A1C sebesar 1,5% dan gula darah puasa

Tabel V. Profil Pemeriksaan Gula Darah Pasien yang Menerima Terapi Insulin Basal

Pasien	GDS		GDP		GD2JPP	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
7	348	249	207	203	287	
29	509	362	246	362	242	160
30	348	203	207	203	287	
39	795	490	334	209	329	218

sebesar 60 - 70 mg/dL<sup>30</sup>. Pasien nomor 1 telah mendapatkan pioglitazone 15 mg, namun glukosa *post prandial* pasien 216 mg/dL dan belum terkontrol sampai pasien pulang. Demikian pula dengan glukosa *prandial* masih tinggi yaitu 198 mg/dL. Kondisi ini menyebabkan sasaran glikemik pasien tidak tercapai sehingga membutuhkan terapi obat tambahan untuk dapat mengatasi tingginya kadar glukosa *prandial* maupun *post prandial* pasien. Hal serupa juga dialami pada pasien nomor 15 dan 21 dimana kadar glukosa *post prandial* masih diatas 200 mg/dL dan glukosa *prandial* masing-masing sebesar 225 mg/dL dan 221 mg/dL. Disarankan insulin basal untuk mengatasi tingginya glukosa *prandial*. Penggunaan insulin *rapid* atau *short acting* diindikasikan pada pasien yang membutuhkan koreksi hiperglikemia<sup>12</sup>. Regimen insulin basal dan *prandial* juga merupakan terapi yang dipilih pada pasien non krtitikal dengan intake nutrisi yang baik<sup>29</sup>. Penggunaan tunggal *sliding scale* insulin dalam jangka waktu yang lama pada pasien rawat inap sangat tidak dianjurkan<sup>17</sup>. Kombinasi insulin dan pioglitazone menurunkan HbA1C sebesar 0,6 - 2,1%<sup>18</sup>. Terapi kombinasi ini terbukti memberikan manfaat pada pasien diabetes di Jepang. Kombinasi pioglitazone dan insulin juga meningkatkan efek dalam kendali glukosa<sup>19</sup>. Kombinasi antara pioglitazone dan insulin dapat meningkatkan efek samping retensi cairan dan gagal jantung kongesti, sehingga penggunaannya harus hati-hati dan dihindari pada pasien dengan resiko penyakit gagal jantung<sup>20</sup>.

Kondisi yang memerlukan tambahan terapi obat berikutnya adalah pasien nomor 7, 29, 30, dan 39. Keempat pasien telah menerima

insulin basal (Lantus), namun gula darah sewaktu, *prandial*, maupun *post prandial* belum mencapai target walaupun terlihat kecenderungan penurunan gula darah (Tabel V).

Pada Tabel V dapat dilihat terdapat kecenderungan penurunan kadar glukosa darah pada keempat pasien yang menggunakan terapi insulin basal. Hanya pasien nomor 29 yang menunjukkan kenaikan GDP *post* pemberian insulin basal walaupun terdapat perbaikan yang cukup signifikan pada GDS dan GD2JPP. Insulin basal merupakan regimen insulin yang paling nyaman yang digunakan dan penggunaannya dapat ditambahkan bersama metformin atau obat antidiabetika oral yang lain. Dosis awal insulin basal dapat ditetapkan berdasarkan berat badan atau dimulai dari 10 unit per hari atau 0,1 - 0,2 unit/kg/hari dan berdasarkan derajat hiperglikemia pasien dengan titrasi dosis secara individual selama beberapa hari sampai dengan beberapa minggu selama masih diperlukan. Prinsip kerja insulin basal adalah mencegah produksi glukosa hepatic yang bertujuan untuk mempertahankan kondisi *euglycemia* semalaman dan diantara waktu makan<sup>21, 22</sup>.

Intensifikasi pengobatan insulin bisa dilakukan dengan menambahkan dosis *prandial* ke insulin basal<sup>23</sup>. Pengendalian glukosa *prandial* dapat dimulai dengan memberikan dosis insulin *prandial* 50% dari *TDD* (*total daily dose*) yang dibagi dalam tiga dosis dan diberikan sebelum makan<sup>24</sup>. Pada kasus pasien nomor 7, 29, 30, dan 39 disarankan untuk menambahkan insulin *rapid* sebelum makan untuk mencapai target glikemi.

Tabel VI. Profil Pemeriksaan Gula Darah Pasien yang Menerima Terapi Insulin Rapid

Pasien	GDS		GDP		GD2JPP	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
14	502	162	149	211	260	296
23	502	162	149	211	564	314
34	624	464	179	261	347	268

Tabel VII. Identifikasi *Drug Related Problems* Kategori Dosis Terlalu Rendah

Pasien	Nama Obat dan Dosis	GDS		GDP		GD2JPP	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
5	Novomix 3 x 12 unit	349	294	328	187		
13	Novomix 3 x 16 unit	384	405	168	322	423	294
17	Humalog mix 3 x 4 unit	462	210	148	177	220	139
35	Humalog mix 3 x 4 unit	196	267	171	280	341	342
37	Lantus 1 x 10 unit	246	249	436	195	199	215
39	Lantus 1 x 20 unit	795	490	334	209	329	218
48	Novomix 3 x 18 unit	294	179	179	322	220	294

Berdasarkan tabel VI terlihat bahwa nilai glukosa *prandial* maupun *post prandial* pasien masih belum dapat mencapai target glikemi. Nilai pemeriksaan kadar glukosa masih diatas 200 mg/dL, sehingga diperlukan tambahan terapi insulin basal (dapat dimulai dari dosis 10 unit per hari) untuk mencapai target glikemi. Penambahan insulin basal diharapkan dapat memperbaiki kadar glukosa puasa, sehingga ketika kadar gula *prandial* turun maka kadar gula darah *post prandial* akan turun.

#### Obat Salah

*DRPs* kategori obat salah diidentifikasi selama pasien menjalani rawat inap. Kategori *DRPs* obat salah adalah obat yang diberikan untuk pasien merupakan obat yang efektif tetapi bukan yang paling aman. Kategori *DRPs* obat salah merupakan *DRPs* potensial yang terjadi pada 20 pasien yang mendapatkan terapi metformin untuk mengendalikan glukosa darah pasien baik dalam bentuk kombinasi bersama obat antidiabetika oral maupun injeksi.

Defisiensi vitamin B12 merupakan efek samping dari penggunaan metformin dan berhubungan dengan manifestasi neurologis

dan neurokognitif termasuk didalamnya adalah neuropati periperal dan otonom, degenerative tulang belakang subakut, delirium, dimensia, dan demyelinasi axonal. Penelitian *randomized trial* terbaru mengkonfirmasi bahwa penggunaan metformin menyebabkan defisiensi vitamin B12 dan dapat memperburuk symptom neuropati.

#### Dosis Terlalu Rendah

Luaran terapi yang tidak tercapai dapat terjadi apabila dosis terapi tidak adekuat atau rendah<sup>25</sup>. Terdapat tujuh kejadian *DRP* dosis terlalu rendah teridentifikasi pada penelitian ini. Dari tujuh pasien, lima diantaranya telah mendapatkan terapi insulin *premixed* namun belum dapat mencapai target kendali glikemik yang diinginkan. Identifikasi kejadian *drug related problems* kategori dosis terlalu rendah tersaji pada tabel VII.

Tabel VII menunjukkan sasaran kendali glikemik pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati belum tercapai meski sudah menggunakan insulin *premix*. Pada beberapa pasien (5, 17) terlihat kecenderungan penurunan gula darah sewaktu, *prandial*, dan *post prandial* meski belum mencapai target



**Tabel VIII. Jumlah Pasien Diabetes Tipe 2 dengan Komplikasi Nyeri Neuropati dengan Ketercapaian Target Glukosa Darah Saat Keluar dari Rumah Sakit Akademik UGM**

Kadar Gula Darah Pasien Saat Keluar RS	Jumlah Pasien	Persentase
GDS mencapai target (< 200 mg/dL) dan atau GDP mencapai target (< 130 mg/dL)	28	56
GDS dan atau GDP tidak mencapai target	22	44

**Tabel IX. Rata-Rata Gula Darah Sewaktu (GDS) dan Gula Darah Puasa (GDP) Saat Masuk RS Pada Kelompok DRPs dan Non DRPs**

Jenis pemeriksaan gula darah pasien pada saat masuk rumah sakit	Rata-rata kadar gula darah (mg/dL)	
	Kelompok DRPs (N=36)	Kelompok Non DRPs (N=14)
Gula Darah Sewaktu (GDS)	352	204
Gula Darah Puasa (GDP)	212	155

yang dikehendaki. Pada pasien yang lain terlihat kadar glukosa masih fluktuatif dan belum mencapai target glikemik.

Intensifikasi terapi insulin dapat direkomendasikan pada pasien DM tipe 2 yang menggunakan insulin bila nilai HbA1C lebih dari 7% dan kadar gula darah puasa lebih dari 110 mg/dL<sup>13</sup>. Penyesuaian dosis yang disarankan pada pasien dengan gula darah puasa lebih dari 178 mg/dL adalah menaikkan dosis insulin premixed sebanyak 4 unit dari dosis awal (pasien nomor 5,13, 17, 35, dan 48)<sup>13</sup>. Pasien nomor 37 dan 39 mendapatkan insulin basal masing-masing 1 x 10 unit dan 1 x 20 unit. Pada pasien nomor 37 kadar gula darah puasa sebesar 195 mg/dL sehingga belum mencapai target glikemik. Disarankan untuk menaikkan dosis insulin basal sebanyak 4 unit sehingga dosis menjadi 1 x 14 unit. Untuk pasien nomor 39 kadar glukosa puasa sebesar 329 mg/dL juga disarankan untuk menaikkan dosis insulin basal sebanyak 4 unit sehingga dosis insulin basal menjadi 1 x 24 unit. Monitoring kejadian hipoglikemia tetap harus dilakukan, dan bila terjadi maka dosis insulin diturunkan.

**Luaran Terapi Ketercapaian Target Glukosa Darah Pasien Saat Keluar Rumah Sakit**

Pada penelitian ini parameter luaran terapi berupa pengukuran kadar A1C tidak digunakan karena pemeriksaan A1C tidak

rutin dilakukan. Pemeriksaan kadar gula darah yang rutin dilakukan adalah glukosa darah puasa dan sewaktu. Pemeriksaan gula darah 2 jam setelah makan hanya diperiksa pada beberapa pasien. Hasil capaian kadar gula darah pada pasien setelah pemberian terapi antidiabetik dapat dipengaruhi oleh penggunaan kombinasi obat antidiabetik baik injeksi maupun oral serta dosis obat antidiabetik yang digunakan seperti yang telah dijelaskan secara detail pada pembahasan sebelumnya.

Tabel VIII menunjukkan bahwa ketercapaian sasaran glikemik pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati saat selesai menjalani rawat inap di Rumah Sakit Akademik UGM sebesar 56%. Hal ini menunjukkan 56% pasien memiliki respon yang baik terhadap terapi obat antidiabetika meskipun pengukuran parameter keberhasilan terapi ditentukan dengan hanya salah satu parameter pemeriksaan gula darah. Sebanyak 44% pasien dalam penelitian ini tidak mencapai target kendali glikemik selain diakibatkan mengalami kejadian DRPs juga disebabkan oleh faktor usia, kompleksitas terapi, durasi diabetes<sup>26, 27</sup> dan tingginya kadar glukosa darah saat pasien masuk ke rumah sakit. Tabel IX berikut menunjukkan rata-rata gula darah sewaktu (GDS) dan gula darah puasa (GDP) pada saat masuk rumah sakit. Terlihat pada kelompok DRPs rata-rata

**Tabel X. Hubungan *Drug Related Problems* Obat Antidiabetika Terhadap Ketercapaian Target Glukosa Darah Pasien**

<i>DRPs</i>	Ketercapaian Target Glukosa Darah		Total	<i>p-value</i>
	Tidak Tercapai	Tercapai		
Terjadi DRPs	21	15	36	0,005
Tidak terjadi DRPs	2	12	14	

gula darahnya lebih tinggi dari kelompok non *DRPs*.

Pasien dapat diijinkan pulang dengan kadar gula darah yang masih belum mencapai target dan diputuskan untuk menjalani perawatan rawat jalan karena terdapat pertimbangan klinis lain yang ditetapkan oleh dokter penanggung jawab pasien yang terkait dengan perkembangan dan kestabilan pasien serta membaiknya gejala yang dirasakan pasien saat masuk rumah sakit. Kecenderungan penurunan kadar gula darah pasien juga menjadi pertimbangan untuk mengizinkan pasien pulang dan melakukan edukasi kepada pasien untuk melakukan perawatan rawat jalan.

#### **Hubungan *Drug Related Problems* Terhadap Ketercapaian Kendali Glikemik**

Analisis hubungan antara kejadian *DRPs* terhadap ketercapaian target kadar glukosa darah pasien menggunakan uji *Chi-square test* menunjukkan adanya hubungan antara kejadian *DRPs* terhadap ketercapaian target glukosa darah pasien ( $p < 0,05$ ).

Tabel X menunjukkan kelompok pasien yang mengalami kejadian *DRPs* sebanyak 21 pasien tidak dapat mencapai target kendali glukosa darah. Hal ini disebabkan karena pasien masih membutuhkan terapi tambahan obat untuk meningkatkan efek sinergisme obat antidiabetika dan dosis antidiabetik tidak adekuat untuk menghasilkan efek penurunan glukosa. Sebanyak 15 pasien pada kelompok pasien yang mengalami kejadian *DRPs* dapat mencapai target kendali glukosa darah. Kategori *DRPs* yang terjadi pada kelompok ini adalah obat salah dimana pasien mendapatkan metformin. Metformin merupakan *first line* antidiabetes oral berdasarkan *American Diabetes Association* 2019

yang efektif, aman, murah, serta dapat mengurangi resiko kejadian kardiovaskular dan kematian. *DRPs* yang terjadi pada kelompok ini merupakan *DRPs* potensial yang mungkin terjadi terkait efek samping obat namun tidak terpengaruh pada efikasinya.

Pada kelompok pasien yang tidak mengalami kejadian *DRPs* hanya 2 pasien yang tidak dapat mencapai target kendali glikemik. Pada kelompok ini pasien telah mendapatkan obat yang sesuai dengan dosis yang adekuat dan terdapat kecenderungan penurunan glukosa darah yang signifikan dengan GD2JPP pasien  $< 140$  mg/dL. Sebanyak 12 pasien pada kelompok yang tidak mengalami kejadian *DRPs* dapat mencapai target kendali glikemik.

Keterbatasan penelitian dengan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis menyebabkan banyak data yang tidak tertulis dengan lengkap sehingga menyebabkan keterbatasan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi maupun keterbatasan dalam analisis luaran terapi.

#### **KESIMPULAN**

Hasil penelitian menunjukkan 38 kejadian *drug related problems* teridentifikasi pada 36 pasien (72 %) pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati. Sejumlah 54% pasien mencapai target kendali glikemik berdasarkan kriteria *American Diabetes Association* 2019. Kejadian *drug related problems* berhubungan dengan ketercapaian kendali glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati rawat inap ( $p < 0,05$ ). Apoteker harus mampu melakukan identifikasi terhadap kejadian *DRPs* yang merupakan bagian dari *pharmaceutical care* yang bertujuan untuk meningkatkan keberhasilan terapi pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Research*. 2016;5(0):1-7.
2. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018; 138: 271–281.
3. Dinas Kesehatan DIY. Provinsi Di Yogyakarta Tahun 2017. Profil Kesehat Provinsi Yogyakarta. 2017;38–9.
4. Pop-busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. 2017;40 (January):136-154.
5. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430.
6. Fowler MJ. Diabetes Foundation: Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diab*. 2008;26(3):77-82.
7. Pharmaceutical care network Europe foundation. Classification for Drug related problems V 8.01. *PCNE Classif*. Published online 2017:1-10. [https://www.pcne.org/upload/files/215\\_PCNE\\_classification\\_V8-01.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf)
8. Huri HZ, Ling LC. Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia. Published online 2013.
9. Zaman Huri H, Fun Wee H. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: A cross-sectional retrospective study. *BMC Endocr Disord*. Published online 2013. doi:10.1186/1472-6823-13-2
10. Hartuti S, Nasution A, Syafril S. The Effect of Drug-Related Problems on Blood Glucose Level in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jun 15; 7(11):1798- 1802.
11. PERKENI. *Indonesia, P. E. (2015). Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB. PERKENI.; 2015.
12. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-1131.
13. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):449-492.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
15. Moon MK, Hur KY, Ko S, et al. Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Published online 2017:974-983.
16. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996;45(12):1661-1669.
17. Draznin B, Gilden J, Golden SH, et al. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: A call to action. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1807-1814.
18. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. Published online 2005:633-641.
19. Yamanouchi T, Press D. Concomitant therapy with pioglitazone and insulin for the treatment of type 2 diabetes. Published online 2010:189-197.
20. Berhanu P, Perez A, Yu S. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control,

- insulin dose requirement and lipid profile in patients with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. Published online 2007:512-520.
21. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):503-512.
  22. Wang Z, Hedrington MS, Joy NG, *et al.* Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1555-1560.
  23. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, *et al.* Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): A randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):30-37.
  24. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract.* 2015;21(4):1-87.
  25. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice;* 2012.
  26. Yigazu DM, Desse TA. Glycemic control and associated factors among type 2 diabetic patients at Shanan Gibe Hospital, Southwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1-6.
  27. Juarez DT, Sentell T, Tokumaru S, *et al.* Factors Associated With Poor Glycemic Control or Wide Glycemic Variability Among Diabetes Patients in Hawaii, 2006 – 2009. 2012;9:1-10.
  28. Bc C, Aa L, El F, *et al.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). 2012;(6).
  29. American Diabetes Association. *Diabetes care. Standards of Medical Care in Diabetes;* 2019
  30. Wells BG, DiPiro CV, DiPiro JT, *et al.* Endocrinologic Disorder: Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy Handbook 9<sup>th</sup> Edition."* McGraw-Hill Education. 2014; (19):161-175.
  31. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, *et al.* Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1998; 338 (13): 867–873.

## Pengaruh *Medication Therapy Management (MTM)* terhadap Outcome Klinik dan Kualitas Hidup Pasien Hipertensi di Puskesmas Kota Yogyakarta

*The Effect of Medication Therapy Management (MTM) on Clinical Outcome and Quality of Life of Hypertension Patients in Puskesmas Kota Yogyakarta*

Tiara Dewi Salindri Pratama, Nanang Munif Yasin\*, Susi Ari Kristina

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Submitted: 25-07-2020

Revised: 01-10-2020

Accepted: 18-12-2020

Korespondensi : Nanang Munif Yasin : Email : nanangy@yahoo.com

### ABSTRAK

*Medication therapy management (MTM)*, merupakan model pelayanan yang ditujukan untuk membantu permasalahan kesehatan umum dengan mencegah morbiditas dan mortalitas terkait dengan pengobatan, sehingga kualitas hidup pasien dapat meningkat. Hipertensi adalah salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang menjadi masalah serius saat ini yang membutuhkan terapi jangka panjang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian MTM terhadap *outcome* klinis dan kualitas hidup pasien kepatuhan pada pasien hipertensi di puskesmas kota Yogyakarta. Jenis penelitian yang digunakan merupakan *quasi eksperimental one group with pretest-posttest design*. Analisis menggunakan uji *paired sample t-test* dan *Wilcoxon test* dengan signifikansi yang digunakan  $P < 0,05$ . Responden berjumlah 70 orang, sebanyak 67,1% merupakan perempuan. Karakteristik umur mayoritas 55-64 tahun dengan presentase 51,4%, tingkat pendidikan mayoritas SMA dengan 42,8%, pekerjaan non PNS dengan persentase 45,7%, lama terdiagnosa didominasi 1-10 tahun (77,1%) dan penyakit penyerta diabetes melitus paling banyak terjadi (10,0%). Hasil penelitian didapatkan kualitas hidup meningkat dari sebelum mendapatkan MTM  $54,4 \pm 8,9$  dan sesudah intervensi MTM  $60,4 \pm 6,6$  dengan nilai  $P < 0,001$ . *Outcome* klinik dari sistolik  $159,2 \pm 8,9$  mmHg dan diastolik  $103,8 \pm 8,0$  mmHg sebelum MTM menjadi  $144,1 \pm 14,4$  mmHg untuk sistolik serta  $89,7 \pm 8,8$  mmHg diastolik dengan nilai  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ) untuk tekanan darah sistolik dan nilai  $p : 0,016$  ( $p < 0,05$ ) setelah mendapatkan intervensi MTM. *Medication Therapy Management (MTM)* memiliki pengaruh yang bermakna terhadap meningkat nya kualitas hidup dan *outcome* klinis pasien hipertensi. Dapat dilihat semakin tinggi kualitas hidup pasien maka tekanan darah menjadi semakin terkontrol.

Kata kunci: hipertensi; kualitas hidup; *outcome* klinis; *Medication therapy management*; SF-36

### ABSTRACT

*Medication therapy management (MTM)*, is a service model aimed at helping general health problems by preventing morbidity and mortality. Hypertension is a non-communicable disease which is a serious health problem which requires long-term therapy. This study aims to see the effect of MTM on clinical Outcomes and quality of life of patients in hypertensive patients. This type of research is a quasi experimental one group with a pretest-posttest design. Analysis using paired sample t-test and Wilcoxon test with a significance used  $P < 0,05$ . Respondents were 70 people, 67,1% were women. The characteristics of the majority age are 55-64 years with a percentage of 51,4%, the majority of education level is high school with 42,8%, non-civil servant jobs with a percentage of 45,7%, the length of diagnosis is dominated by 1-10 years (77,1%) and comorbidities diabetes mellitus occurred the most (10,0%). The results showed that the quality of life increased from before getting MTM  $54,4 \pm 8,9$  and after MTM intervention  $60,4 \pm 6,6$  ( $P$  value  $< 0,001$ ). Clinical outcome from systolic  $159,2 \pm 8,9$  mmHg and diastolic  $103,8 \pm 8,0$  mmHg before MTM to  $144,1 \pm 14,4$  mmHg for systolic and  $89,7 \pm 8,8$  mmHg for diastolic with  $p$  value  $< 0,001$  ( $p < 0,05$ ) for systolic blood pressure and  $p$  value:  $0,016$  ( $p < 0,05$ ) after receiving MTM intervention. *Medication Therapy Management (MTM)* has a significant influence on improving the quality of life and clinical Outcomes of hypertensive patients. The higher the quality of life of patients, blood pressure becomes more controlled.

Keywords: clinical outcome; hypertension; medication therapy management; quality of life; SF-36

## PENDAHULUAN

*Medication therapy management* (MTM), merupakan sebuah model pelayanan yang ditujukan untuk membantu permasalahan kesehatan umum dengan mencegah morbiditas dan mortalitas terkait dengan pengobatan, sehingga kualitas hidup pasien dapat meningkat<sup>1</sup>. Pada pasien dengan penyakit kronis seperti hipertensi, pengobatan yang dilakukan berada dalam kurun waktu yang panjang. Adanya praktek MTM ini dapat sebagai evaluasi dan pemastian bahwa pengobatan berjalan optimal dan sesuai dengan kondisi pasien. MTM memiliki tujuan untuk mengoptimalkan hasil terapi yang diberikan kepada pasien. Harapan dari program ini, angka terjadinya risiko efek samping obat, interaksi obat, kejadian polifarmasi dan masalah terkait pengobatan lainnya dapat diminimalisir dengan optimal. Tujuan lainnya untuk menyadarkan pasien mengenai penyakit dan obat yang diterimanya sehingga tingkat pengetahuan, kepatuhan, kualitas hidup, dan hasil akhir terapi dapat diraih pasien dengan se-optimal mungkin<sup>2</sup>.

Perbedaan antara MTM dengan *pharmaceutical care*, pendekatan yang dilakukan Hepler Stran memberikan definisi untuk *pharmaceutical care* yaitu suatu kefarmasian yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien<sup>3</sup>. Program MTM sendiri dirancang menjadi pelayanan untuk mengoptimasi hasil terapi pada pasien dengan meningkatkan pemahaman pasien terkait penyakit yang dideritanya, obat yang diterima, dengan kolaborasi dari tenaga kesehatan lainnya yang disesuaikan dengan *evidence base medicine* (EBM) terkait dan kondisi pasien<sup>4</sup>.

Pelaksanaan MTM secara lengkap terdapat 5 tahapan, yaitu *Medication therapy review* (MTR), bertujuan untuk mendapatkan informasi mengenai pasien, dan menilai ketepatan terapi yang diterima pasien. *Personal medication record* (PMR), pada tahap ini, pasien akan menerima catatan lengkap obat yang dikonsumsi, berisi informasi untuk membantu pasien dalam menjalankan manajemen terapi keseluruhan yang

diterimanya. *Medication-related action plan* adalah daftar tindakan yang harus dilakukan pasien untuk mengetahui sejauh mana perkembangan manajemen diri dalam terapi obatnya. *Intervention and/or referral* adalah tahap dimana apoteker memberikan konsultasi serta adanya intervensi untuk mengatasi masalah terkait pasien, selain itu memberikan rekomendasi rujukan ke dokter atau tenaga kesehatan lainnya jika dirasa perlu dilakukan. *Documentation and Follow-up* dilakukan untuk untuk mengevaluasi perkembangan pasien<sup>3</sup>.

MTM dirasa penting dalam meningkatkan pengetahuan pasien terhadap obat-obatan yang diterima, dan dapat mendeteksi segala reaksi obat yang merugikan terkait dengan terapi secara cepat. Program MTM memiliki dampak positif yang besar dalam mempengaruhi hasil terapi pasien dan kualitas hidup pasien<sup>5</sup>. Tidak hanya di dunia kefarmasian internasional, dalam dunia kefarmasian nasional pun MTM telah dikenalkan kepada para apoteker. Pada tahun 2018 terdapat kebijakan baru dalam sistem BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial), yaitu untuk pelayanan pasien PRB (Program Rujuk Balik) akan berbasis MTM. PRB adalah program unggulan untuk pasien penyakit kronis. Penyakit kronis yang dimaksud di atas salah satu diantaranya adalah hipertensi.<sup>6</sup>

Hipertensi adalah penyakit yang didefinisikan sebagai adanya peningkatan tekanan darah arteri secara persisten pada seseorang. Penyakit hipertensi merupakan gerbang pembuka seseorang mengalami penyakit kardiovaskular lainnya jika tidak dapat terkontrol dengan baik<sup>7</sup>. Prevalensi seseorang yang mengalami hipertensi meningkat dari tahun ke tahun. Menurut WHO pada tahun 2025, 29% populasi dunia akan mengalami penyakit hipertensi. Prevalensi Negara berkembang akan jauh lebih tinggi sebesar 40% dibandingkan dengan Negara maju yang diperkirakan 35%<sup>8</sup>. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018 menunjukkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi hipertensi dari tahun 2013 sebesar

8,3% dari 25,8% (tahun 2013), menjadi 34,1%, dan wilayah D.I. Yogyakarta menempati urutan ke-3 kasus hipertensi di Indonesia<sup>9,10</sup>.

Hipertensi memiliki hubungan dengan rendahnya kualitas hidup, terutama dalam domain fungsi fisik. Penurunan kualitas hidup dapat berimplikasi terhadap pengobatan, *outcome* klinis, sampai dengan komplikasi yang dapat menimbulkan perburukan kualitas hidup pasien hipertensi. Pasien hipertensi yang tidak terkontrol, akan memiliki faktor resiko lebih besar pada kejadian kardiovaskuler lainnya seperti kejadian stroke, infark miokard, gagal jantung, gagal ginjal, diabetes militus dan *atherosclerosis*<sup>1</sup>.

Pada kasus hipertensi berat, adanya risiko terjadinya komplikasi sangat tinggi. Komplikasi tersebut dapat memperparah kondisi pasien dan akan menurunkan kualitas hidup pasien<sup>11</sup>. Kualitas hidup yang dimaksud merupakan evaluasi semua aspek kehidupan. Upaya pencegahan komplikasi pada penderita hipertensi dapat dilakukan dengan menjaga angka tekanan darah agar tetap stabil dan mendekati *goal* terapi yang telah ditentukan<sup>12</sup>. Beberapa faktor utama yang berperan dalam kegagalan pengontrolan tekanan darah adalah rendahnya faktor pengetahuan dan ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan yang diberikan yang berimbas pada perburukan *outcome* pasien hipertensi<sup>13</sup>.

Berbagai studi menunjukkan bahwa adanya perbaikan *outcome* klinik dapat meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan angka terjadinya komplikasi pada penyakit hipertensi<sup>11</sup>. Kualitas hidup juga merupakan indikator penting untuk mengevaluasi hasil pengobatan hipertensi. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien hipertensi memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan orang yang memiliki tekanan darah normal<sup>12</sup>.

Salah satu penelitian dari Wittayanukorn dkk<sup>14</sup> mengenai evaluasi MTM terhadap penyakit kardiovaskuler pada 63 pasien. Pada penelitian tersebut dikatakan bahwa penyakit terbesar yang berperan penting dalam memperparah kondisi pasien

merupakan hipertensi yang tidak terkontrol. Setelah adanya intervensi MTM dari farmasis, terdapat peningkatan signifikan dalam pengontrolan tekanan darah. Hal ini terjadi karena MTM memiliki pendekatan yang berbeda dengan model pelayanan kefarmasian yang lama<sup>2</sup>. Model MTM mengajak semua tenaga kesehatan untuk berkolaborasi dengan pendekatan yang lebih mudah diterima pasien. Mengedepankan peningkatan pengetahuan pasien terhadap penyakit yang dialami, obat yang diminum, hal apa saja yang harus dilakukan, dan dihindari untuk tercapainya tujuan terapi yang optimal<sup>15</sup>. Pada penelitian disebutkan, persentase awal hanya 55% pasien yang dapat mencapai *goal* tekanan darah ideal berubah menjadi 70% pasien<sup>2</sup>.

Analisis hubungan adanya perbaikan *outcome* klinik dapat meningkatkan kualitas hidup pasien hipertensi telah dibuktikan pada beberapa literatur. Terkontrolnya tekanan darah pasien terbukti dapat meningkatkan kualitas hidup pasien tersebut secara signifikan dan memperkecil biaya yang dikeluarkan oleh pasien<sup>15</sup>. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian pengaruh *medication therapy management* (MTM) oleh apoteker terhadap *outcome* klinik pasien dan kualitas hidup pasien di Puskesmas Kota Yogyakarta perlu dilaksanakan.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan *quasi eksperimental one group with pretest-posttest design*. Jarak pengukuran pertama dengan kedua dalam mengambil data berselang 30 hari. Hal ini bertujuan untuk melihat ada tidaknya pengaruh intervensi yang diberikan. Pengukuran kualitas hidup diperoleh menggunakan kuesioner SF-36 (*Study Short Form-36*), data *outcome* klinis pasien mengambil dari kartu kontrol yang dibawa oleh pasien. Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Umbulharjo II, Mergangsan, dan Mantrijeron Kota Yogyakarta pada bulan Maret - April 2020.

Puskesmas pada penelitian ini dipilih berdasarkan kesediaan apoteker yang bertugas di puskesmas tersebut untuk melaksanakan pelayanan berbasis MTM, dan telah menyetujui *informed consent* dari peneliti. Penelitian ini telah mendapatkan izin dengan No: KE/FK/0710/EC496/EC/2019 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

### Pengumpulan Data

Pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan metode non-random *purposive sampling*. Subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi. Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh pasien hipertensi di puskesmas Umbulharjo II, Mergangsan, dan Mantrijeron kota Yogyakarta, sedangkan populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien hipertensi di puskesmas Umbulharjo II, Mergangsan, dan Mantrijeron kota Yogyakarta periode Maret - April 2020. Sampel yang dilibatkan merupakan bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Total sampel yang diperoleh sebanyak 70 sampel. Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosa hipertensi dengan umur  $\geq 18$  tahun, pasien dengan tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg, pasien melakukan kontrol rutin minimal 1 bulan sekali selama masa penelitian, pasien dengan *outcome* klinik yang lengkap yaitu tekanan darah sistolik dan diastolik, bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent* sebagai bukti keikutsertaan penelitian. Kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu kondisi umum pasien sangat lemah atau pasien yang tidak kooperatif, pasien dengan kartu kontrol yang kurang lengkap atau tidak sesuai, pasien yang tidak menyelesaikan pengisian kuesioner, pasien kelompok intervensi yang tidak melakukan kontrol rutin pada periode penelitian dilakukan.

### Alat ukur

Alat ukur penelitian yang digunakan dalam penelitian yaitu kartu kontrol pasien

hipertensi, dan kuisisioner SF-36 (*Study Short Form-36*) yang tervalidasi. Kartu kontrol merupakan alat ukur yang digunakan untuk melihat identitas, dan tekanan darah pasien. Kartu kontrol berbentuk kotak persegi panjang berwarna kuning yang diberikan puskesmas kepada pasien berisikan nama, alamat, nama puskesmas, tanggal, dan tekanan darah pasien. Alat ukur ini digunakan untuk melihat *outcome* klinis pada pasien hipertensi sebelum dan sesudah intervensi.

Instrumen SF-36 digunakan untuk melihat kualitas hidup pasien hipertensi. Terdapat 36 pertanyaan dengan 8 domain yang dapat mencangkup ringkasan kualitas hidup pasien dan dengan penilaian 0-100. Hasil didapatkan berdasarkan wawancara pasien. Delapan domain terdiri dari kuisisioner SF-36, diantaranya adalah fungsi fisik, fungsi fungsional, peran fisik, emosional, nyeri tubuh, kesehatan umum, vitalitas, dan kesehatan mental. Semakin tinggi nilai SF-36, maka semakin baik kualitas hidup pasien tersebut<sup>16</sup>.

Uji validitas dan reabilitas kuesioner SF-36 telah dilakukan oleh beberapa penelitian. Penelitian pertama dilakukan oleh Chua dkk<sup>17</sup> di Australia dan Rachmawati dkk<sup>16</sup> di Indonesia. Hasil validasi menunjukkan bahwa setiap *item* pertanyaan telah memenuhi syarat validitas konvergen dan diskriminan (koefisien korelasi item  $>0,40$ )<sup>16</sup>. Pada kedua uji reabilitas yang dilakukan, menunjukkan nilai Cronbach Alpha untuk item 8 domain adalah  $>0,70$ . Nilai Cronbach Alpha  $>0,70$  maka item tersebut dapat dikatakan reliabel<sup>16,17</sup>.

Kuisisioner SF-36 telah diterjemahkan dalam Bahasa Inggris oleh di lembaga pendidikan bahasa Inggris Universitas Gadjah Mada dan dilakukan *face validity* kepada 45 pasien puskesmas. *Face validity* dilakukan di 3 puskesmas yang akan dilakukan penelitian, dengan masing-masing pengujian dilakukan ke 15 orang responden. Pertanyaan pada *face validity* terdapat 8 *item* pertanyaan mengenai gaya bahasa dan ejaan, urutan dan kejelasan pertanyaan, pemahaman responden serta



waktu yang di butuhkan dalam membaca kuesioner tentang gaya bahasa dan ejaan, urutan dan kejelasan pertanyaan, pemahaman responden serta waktu yang dilihat saat membaca kuisisioner. Rata-rata hasil *facevalidity* 90%, yang berasumsi isi kuesioner dapat dengan mudah di pahami pasien.

### **Metode Intervensi**

Metode intervensi pelayanan farmasi berbasis MTM yaitu buku pintar dan kendali obat hipertensi sebagai buku dokumentasi pasien, dan buku dokumentasi apoteker sebagai buku dokumentasi apoteker terhadap terapi dan kondisi pasien. Proses pembuatan buku pintar dan kendali obat hipertensi serta buku dokumentasi apoteker dengan mengacu pada form MTM BPJS tahun 2018. Pada penelitian ini terdapat modifikasi dimana dokumentasi riwayat pasien dan terapi yang digunakan disimpan oleh pasien serta apoteker, sedangkan pada MTM BPJS dokumentasi hanya dilakukan oleh apoteker di fasilitas kesehatan.

Buku pintar dan kendali obat ditujukan kepada pasien subyek penelitian yang berisikan dokumentasi identitas pasien, riwayat penyakit dan pengobatan pasien, lembar kontrol penggunaan obat, dan informasi edukasi terkait dengan hipertensi. Buku pintar memiliki tujuan sebagai bentuk dokumentasi perkembangan penyakit pasien dan terapi pasien secara singkat, dimana buku ini juga dapat sebagai wadah edukasi untuk pasien agar pro-aktif dalam pengobatan yang dijalankan.

Pada halaman pertama berisikan identitas pasien meliputi nama, alamat nomer telepon, nama apoteker, nomer telepon apoteker, pola gaya hidup, dan obat yang diberikan pertama kali. Lembar kedua yaitu lembar *assessment* berisikan keluhan pasien saat ini, keluhan terkait obat, hasil pemeriksaan laboratorium, ada tidaknya riwayat alergi, penyakit komplikasi, dan riwayat penggunaan obat tambahan jika ada. Lembar selanjutnya yaitu lembar pemeriksaan mandiri yang bertujuan mendokumentasikan pengukuran laboratorium yang dilakukan secara mandiri. Lembar selanjutnya

pemantauan terapi obat, lembar ini digunakan sebagai kontrol pasien agar tidak lupa untuk meminum obat dengan cara menuliskan obat yang diminum dan mencentang bagian kapan harus minum obat. Lembar terakhir yaitu leaflet mengenai hipertensi. Leaflet ini berisi definisi hipertensi, tanda dan gejala, faktor resiko, apa saja yang harus dilakukan jika terkena hipertensi, pencegahan dan pengendalian hipertensi, pengobatan hipertensi, contoh obat hipertensi, cara minum obat yang benar, cara menyimpan obat, dan motivasi untuk melawan hipertensi bersama.

Buku dokumentasi yang dipegang oleh apoteker berisikan data diri singkat pasien, dan terapi yang diberikan kepada pasien sehingga apoteker dapat melakukan skrining awal ada tidaknya masalah terkait obat kepada setiap pasien. Pada buku dokumentasi berisi nomor pasien, nama, nomor rekam medis, nomer telepon, pengobatan pasien secara keseluruhan (nama obat, dosis, tanggal periksa dan jumlah obat). Pada kolom lainnya terdapat *assessment* masalah yang mungkin terjadi dari kondisi dan pengobatan yang dilakukan meliputi tanggal, jika ada permasalahan terkait obat, intervensi yang dilakukan untuk menyelesaikan masalah tersebut, dan paraf apoteker yang memberikan *assessment*.

### **Jalannya Penelitian Tahap Persiapan**

Pada tahap ini, pengurusan *ethical clearance* di fakultas kedokteran Universitas Gadjah Mada dilakukan. Pengurusan izin ke Dinas Kesehatan Kota Yogyakarta dan puskesmas Kota Yogyakarta untuk melakukan penelitian juga dilakukan. Tahap terakhir pada tahap persiapan adalah melakukan studi pendahuluan untuk mengetahui populasi penyakit hipertensi di puskesmas kota Yogyakarta.

### **Tahap Penelitian dan Pengolahan Data**

Peneliti melakukan studi pendahuluan guna menentukan puskesmas yang akan dijadikan lokasi penelitian berdasarkan pada prevalensi penyakit hipertensi yang ada di puskesmas tersebut, dan kesediaan apoteker

terlibat dalam penelitian MTM. Dari puskesmas yang dipilih tersebut didapatkan Puskesmas Umbulharjo II, Mergangsan, dan Mantrijeron Kota Yogyakarta. Puskesmas yang terpilih, tersebut diberikan pelatihan mengenai pelayanan MTM untuk menyamakan persepsi dengan dilakukannya *Focus Group Discussion* (FGD).

Pelaksanaan *Pretest* dilakukan pada bulan Maret 2020 dengan kuesioner SF-36 dan melihat *outcome* klinis pasien pada kartu kontrol yang pasien pegang. Pelayanan selanjutnya yang dilakukan adalah *assessment*, konseling, edukasi dari apoteker kepada pasien. *Assessment* adalah pengumpulan informasi terkait pengobatan pasien dan hal hal yang mempengaruhi pengobatan pasien. Hal ini dimulai dari dilakukannya pengumpulan informasi terkait identitas pasien, riwayat penyakit pasien, Riwayat penggunaan obat, dan kondisi pasien. Data tersebut kemudian didokumentasikan pada buku pintar yang akan pasien bawa. Pada tahap ini menyangkut dua elemen dari MTM yaitu *Medication Therapy Review* dan Elemen *Personal Medication Record*.

Tahap selanjutnya dilakukan konseling dan edukasi oleh apoteker pada penyerahan obat. Hal ini bertujuan untuk mengenalkan pasien terhadap penyakit dan pengobatan yang dijalani dan menggali ada tidaknya masalah terkait dengan obat, dan pemberian solusi terkait dengan masalah penggunaan obat. Konseling pada MTM, tahap ini masuk dalam elemen *intervention*. Edukasi dilakukan dengan menyelipkan leaflet mengenai pengetahuan seputar hipertensi pada buku pintar yang masuk dalam elemen *Medication Related Action Plan*. Selanjutnya dilakukan Tindakan *follow-up* yang pada MTM masuk dalam elemen *follow-up*.

*Follow up* dilakukan pada bulan selanjutnya saat pasien melakukan kontrol rutin selanjutnya dengan membawa buku pintar. Pada buku pintar terdapat lembar pemantauan terapi obat yang bertujuan untuk membantu pasien patuh minum obat. Buku pintar juga memfasilitasi kolom dimana pasien dapat menuliskan pengukuran hasil

lab yang dilakukan secara mandiri agar dapat dengan mudah melihat perkembangan kondisi pasien. Berbeda dengan buku pintar pasien, buku dokumentasi yang dipegang oleh apoteker berisikan data diri singkat pasien, dan terapi yang diberikan kepada pasien sehingga apoteker dapat melakukan skrining awal ada tidaknya masalah terkait obat kepada setiap pasien. Pengambilan data dilakukan 2 kali yaitu sebelum dilakukan MTM dan pada kontrol selanjutnya, 1 bulan sesudah dilaksanakan MTM kepada pasien. Penelitian hanya dilakukan dalam kurun waktu 1 bulan dikarenakan keterbatasan waktu penelitian, akan tetapi pelayanan berbasis MTM dapat diterapkan setelah penelitian ini berakhir.

#### **Tahap Penyusunan Penelitian**

Pada tahap ini, akan dilakukan analisis data terkait penelitian, dan melakukan penulisan hasil yang didapat. Data yang akan dianalisis meliputi sosiodemografi, skor dari kuesioner SF-36, *outcome* klinis pasien dan ada tidaknya hubungan antar variabel. Hasil akhir analisis data adalah pembahasan dan penarikan kesimpulan penelitian.

#### **Analisis Hasil Penelitian**

Langkah awal dilakukannya analisis data dengan memindahkan data karakteristik pasien, skor SF -36, dan hasil *outcome* klinis pasien ke dalam *worksheet Excel®* kemudian dilanjutkan analisa menggunakan *software SPSS*. Analisis data yang dilakukan menggunakan analisis univariat dan bivariat. Analisis secara deskriptif untuk menggambarkan karakteristik variabel seperti usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan penyakit penyerta menggunakan analisis univariat. Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov untuk melihat data penelitian terdistribusi normal atau tidak. Analisis bivariat bertujuan untuk melihat ada tidaknya pengaruh variabel terhadap *outcome* dan kualitas hidup pasien hipertensi. Uji statistik yang digunakan adalah uji-t tidak berpasangan untuk melihat

Tabel I. Distribusi Karakteristik Responden

Karakteristik		Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	23	32,9
	Perempuan	47	67,1
Usia	≤45 tahun	4	5,7
	45 – 54 tahun	15	21,4
	55- 64 tahun	35	50
	65-74 tahun	14	20
	≥75 tahun	2	2,9
Tingkat Pendidikan	SD	11	15,7
	SMP	5	7,1
	SMA	31	44,3
	Universitas	23	32,9
Pekerjaan	PNS	12	17,1
	Non PNS	32	45,7
	Tidak Bekerja	26	37,1
Lama Terdiagnosa	< 1 tahun	12	17,1
	1 – 10 tahun	54	77,1
	11-19 tahun	3	4,3
	≥20 tahun	1	1,4
Penyakit penyerta	Diabetes melitus	7	10,0
	Hiperlipidemia	5	7,1
	DM + Hiperlipidemia	2	2,9
	Tanpa Penyakit penyerta	56	80

kebermaknaan nilai SF-36 antar kelompok. Analisis menggunakan uji *paired sample t-test* atau *Wilcoxon test* (melihat normalitas data) dengan signifikansi yang digunakan  $P < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Responden

Pada penelitian ini didapatkan 81 populasi terjangkau pasien hipertensi. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 70 pasien hipertensi. Berdasarkan data yang diperoleh, data kemudian dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, lama menderita, dan penyakit penyerta lainnya untuk mengetahui distribusi pasien depresi. Karakteristik pasien tersebut disajikan pada tabel I.

Dari tabel I diketahui bahwa mayoritas subyek pada penelitian ini berjenis kelamin perempuan, usia pasien didominasi pasien dengan rentang usia 55- 64 tahun. Berdasarkan jenjang pendidikan, mayoritas pasien

berpendidikan sedang (SMA), dari segi pekerjaan mayoritas merupakan non PNS seperti wiraswasta, swasta, Buruh. Pasien telah terkena hipertensi paling banyak pada rentang waktu 1-10 tahun, dengan obat yang paling banyak digunakan adalah amlodipin 5 mg, jumlah obat yang dikonsumsi berjumlah 1 obat, dengan terapi yang sama dengan terapi yang sebelumnya telah didapatkan. Penyakit penyerta paling umum ditemukan adalah diabetes melitus yang disusul oleh hiperlipidemia.

Dapat dilihat pada jenis kelamin didominasi oleh perempuan 47 pasien (67,1), disusul laki laki dengan 23 pasien (32,9%). Hal ini dapat dikarenakan perempuan usia lebih dari 45 tahun biasanya telah mengalami menopause. Perempuan pada masa menopause akan terjadi penurunan sekresi hormon estrogen, dimana hormone estrogen melalui sistem renin angiotensin aldosteron dapat mempengaruhi tekanan darah<sup>18</sup>. Mekanisme kerja hormon estrogen, akan

menghambat kerja dari enzim renin sehingga pembentukan angiotensin I terhambat, mekanisme kerja lainnya hormone estrogen akan menghambat *angiotensin converting enzymes* sehingga terjadi penghambatan perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dan menghalangi angiotensin II untuk berpasangan dengan reseptor angiotensin II. Ketiga mekanisme kerja tersebut yang dapat membantu menurunkan tekanan darah oleh hormone estrogen. Pada masa menopause, akan terjadi perubahan kadar hormone estrogen dalam tubuh. Konsentrasi hormon akan berkurang secara drastis sehingga efek penurunan tekanan darah juga tidak optimal. Sebab inilah alasan pada masa menopause tekanan darah perempuan akan lebih tinggi dibanding laki-laki pada usia yang sama<sup>19</sup>.

Usia mayoritas pasien hipertensi yang menjadi sampel adalah pasien dengan rentang usia lebih dari 55-64 tahun dengan 35 sampel (51,4%). Pada rentang usia 45-54 tahun terdapat 15 pasien (21,4%), rentang 65-74 tahun 14 pasien (20%),  $\leq 45$  tahun 4 pasien (5,7%), dan  $\geq 75$  tahun dengan 2 pasien (2,9%). Menurut Yoon dkk<sup>20</sup>, terjadinya hipertensi dapat meningkat seiring dengan peningkatan usia<sup>20</sup>. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan sensitivitas natrium dan peningkatan kekakuan pembuluh darah karena terdapat penurunan fungsi tubuh<sup>21</sup>. Peningkatan sensitivitas natrium disebabkan tubuh melakukan kompensasi homeostasis sehingga kebutuhan natrium ditingkatkan. Penurunan elastisitas pembuluh darah dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis dimana terjadi sumbatan yang menghambat aliran darah sehingga terjadi kompensasi berupa pada peningkatan tekanan darah<sup>20</sup>.

Pada tingkat pendidikan, mayoritas pasien hipertensi didominasi oleh lulusan SMA(42,8%) kemudian Universitas (32,9%), SD (15,7%), dan SMP (7,1%) Pendidikan menjadi salah satu faktor tingginya hipertensi berkaitan dengan kurangnya kesadaran akan Kesehatan dikarenakan akses memperoleh pengetahuan informasi kesehatan terbatas, dan terbatasnya fasilitas untuk melakukan periksa mandiri. Pasien dengan tingkat

pendidikan rendah akan lebih jarang melakukan pemeriksaan kondisi kesehatannya<sup>22</sup>. Hal ini berkaitan dengan variabel lain yaitu pekerjaan, pada penelitian ini didapatkan pasien dengan pekerjaan swasta atau non PNS (Pegawai Negeri Sipil) sebesar 45,7%, sedangkan pasien tidak bekerja sebanyak 37,1% dan pasien PNS sebesar 17,1%. Jenis pekerjaan berpengaruh dengan aktivitas fisik yang dilakukan. Aktivitas fisik sangat berpengaruh pada tekanan darah. Pada orang yang bekerja dengan melibatkan aktivitas fisik, lebih dapat terlindungi dari penyakit hipertensi dibandingkan dengan pekerja kantoran. Pekerja kantoran biasanya lebih mengandalkan bantuan mesin otomatis dan duduk lebih dari 6 jam dalam sehari, sehingga aktivitas fisik sangat terbatas. Pada variabel ini yang bermain adalah faktor gaya hidup dan pola makan yang kurang baik serta menunjang terjadinya hipertensi<sup>23</sup>.

Variabel lama penyakit paling banyak didominasi dalam rentang 1-10 tahun dengan 77,1%. Disebutkan bahwa pasien hipertensi memiliki karakteristik terbanyak dengan lama penyakit rata-rata 5 tahun. Semakin lama penyakit maka tingkat kepatuhan akan semakin tinggi<sup>23</sup>.

Pada variabel penyakit penyerta diketahui tidak banyak penyakit penyerta yang terlibat dibuktikan pasien hipertensi tanpa penyakit penyerta sebesar 80%. Penyakit lain yang mendominasi adalah diabetes mellitus (DM) dengan 10,0%, hiperlipidemia dengan 7,1%, dan kombinasi diabetes melitus dan hiperlipidemia dengan 2,9%. Penyakit lain yang mendominasi adalah diabetes melitus dengan 10,0%. Hipertensi dan diabetes banyak dikaitkan satu sama lain. Faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler adalah penyakit diabetes melitus (DM) dengan mortalitas kardiovaskuler dua sampai tiga kali lebih tinggi dibanding pasien tanpa DM<sup>24</sup>. Hiperinsulinemia dan insulin eksogen secara teoritis dapat menyebabkan hipertensi melalui mekanisme vasokonstriksi dan retensi cairan natrium dan cairan dalam tubuh<sup>25</sup>. Aterosklerosis memainkan peran

Tabel II. Skor Kualitas Hidup Total Menggunakan Short Form – 36

Keterangan	Pretest Mean ± SD	Post-test Mean ± SD	Selisih	Nilai P	Keterangan
SF36	54,44±8,91	60,40± 6,66	5,96	0,000	Paired Sampel Test

Tabel III. Skor Kualitas Hidup Setiap Domain Menggunakan Short Form – 36

Keterangan	Pretest Mean ± SD	Posttest Mean ± SD	Selisih	Nilai P	Keterangan
Fungsi Fisik	76,71±16,91	81,29±15,85	4,58	0,000	Wilcoxon Test
Peran Fisik	51,07±27,72	73,21±23,04	22,14	0,000	Wilcoxon Test
Peran Emosi	63,32±29,57	82,85±21,79	19,53	0,000	Wilcoxon Test
Energi	42,93±8,66	49,64±8,52	6,71	0,000	Wilcoxon Test
Kesehatan Mental	54,43±8,91	60,40±6,66	5,97	0,000	Paired Sampel Test
Fungsi Sosial	46,42±16,36	49,10±15,82	2,68	0,014	Wilcoxon Test
Nyeri	94,89±13,86	97,46±7,89	2,57	0,005	Wilcoxon Test
Kesehatan Umum	46,07±8,33	52,86±7,15	6,79	0,000	Wilcoxon Test

dalam kejadian hipertensi. Mekanisme yang terjadi adalah lipoprotein pasien DM akan mengalami glikosiliasi (lipoprotein terglykosiliasi) yang bersifat sitotoksik terhadap endotel yang menyebabkan terjadinya oksidasi, sehingga terjadi peningkatan lipoprotein peroksida di ruang interstisial dan terjadi akumulasi lemak. Adanya akumulasi lemak menyebabkan terhambatnya katabolisme LDL sehingga LDL mengalami karbamalasi<sup>26</sup>. Ketiga proses tersebut akan menghambat ambilan LDL oleh *scavenger cells* dalam tubuh baik glikosilasi, oksidasi, dan karbamalasi. Selain LDL, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) ikut berperan dengan mengangkut lipid dari hepar ke dinding arteri dalam proses aterosgenesis. Adanya sumbatan aterosklerosis ini yang penyebab terjadinya peningkatan *systemic vascular resistance* yang berhubungan dengan kejadian hipertensi<sup>27</sup>.

#### Pengaruh MTM terhadap kualitas hidup pasien hipertensi

Kualitas hidup pada penelitian ini diukur dengan menggunakan SF-36. Tujuan penggunaan kuesioner ini untuk melihat kajian kesehatan yang telah diterapkan pada beberapa penelitian. Kuesioner SF 36 terdiri dari 36 pertanyaan, dan delapan domain

kesehatan yakni: (1) Fungsi Fisik, (2) Peran fisik, (3) Nyeri, (4) Kesehatan Umum, (5) Energi, (6) Fungsi Sosial, (7) Peran Emosi (8) Kesehatan Mental. Dari hasil uji normalitas data maka data yang terdistribusi normal akan diuji menggunakan uji parametrik dan untuk data yang tidak normal akan diuji menggunakan uji non- parametrik *Wilcoxon Signed Ranks Test*. Berikut merupakan hasil analisis yang dilakukan terhadap kualitas hidup dapat dilihat pada tabel II dan III.

Hasil uji statistik skor kualitas hidup SF 36 baik secara total maupun dilakukan setiap domain menunjukkan ada perbedaan bermakna pada data sebelum dilakukan MTM dengan setelah dilakukan MTM ( $P < 0,05$ ). Pada analisis kuesioner SF 36 didapatkan bahwa hasil *posttest* ( $60,40 \pm 6,66$ ) memiliki nilai yang lebih besar dari hasil nilai *pretest* ( $54,44 \pm 8,91$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian dari Wittayanukorn dkk<sup>14</sup> mengenai evaluasi MTM terhadap penyakit kardiovaskuler. Pada penelitian tersebut dikatakan bahwa penyakit terbesar yang berperan penting dalam memperparah kondisi pasien merupakan hipertensi yang tidak terkontrol yang menyebabkan penurunan kualitas hidup seseorang. Setelah adanya interferensi MTM dari farmasi, terdapat peningkatan signifikan dalam peningkatan kualitas hidup pasien

**Tabel IV. Pengaruh variabel terhadap kualitas hidup pasien hipertensi setelah diberikan MTM**

Karakteristik		Selisih skor SF36 (Rata-rata ± SD)	Nilai p (Keterangan)
Jenis Kelamin	Laki-laki	8,97 ± 1,2	0,557 <sup>a</sup>
	Perempuan	8,81 ± 0,86	
Usia	≤45 tahun	3,48 ± 0,49	0,000 <sup>b</sup>
	45 – 54 tahun	7,90 ± 0,94	
	55- 64 tahun	8,28 ± 27,92	
	65-74 tahun	11,86 ± 1,37	
	≥75	16,14 ± 1,25	
Pendidikan terakhir	SD	9,12 ± 1,28	0,581 <sup>b</sup>
	SMP	12,29 ± 2,11	
	SMA	7,26 ± 0,99	
Pekerjaan	Universitas	10,16 ± 1,39	0,336 <sup>b</sup>
	PNS	8,96 ± 1,8	
	Non PNS	7,37 ± 0,9	
Lama Terdiagnosa	Tidak Bekerja	10,65 ± 1,15	0,824 <sup>b</sup>
	< 1 tahun	10,48 ± 2,06	
	1 – 10 tahun	8,35 ± 0,73	
	11-19 tahun	8,95 ± 4,21	
Penyakit penyerta	≥20 tahun	8,1 ± 0,5	0,803 <sup>b</sup>
	Diabetes melitus	8,16 ± 2,82	
	Hiperlipidemia DM + Hiperlipidemia	11,60 ± 4,00	
		8,28 ± 2,8	

Keterangan : <sup>a</sup> = analisis dengan *Mann Whitney*; <sup>b</sup> analisis dengan *Kruskal Walis Test*

tersebut<sup>14</sup>. Adanya edukasi dan konseling memiliki efek dapat meningkatkan tingkat pengetahuan pasien, kepatuhan pasien dalam penggunaan obat dan pengetahuan penyakit yang dideritanya, hal inilah yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien<sup>2</sup>.

Pada kualitas hidup yang buruk sangat berpengaruh dalam perawatan pasien kronis seperti hipertensi. Pasien yang mengalami hipertensi akan mengalami penurunan kualitas hidup yang signifikan pada semua domain dibanding dengan pasien dengan tensi normal. Skor kualitas hidup yang paling rendah terutama domain emosional, aspek fisik, vitalitas, dan kesehatan mental ditujukan pada pasien hipertensi dengan adanya kerusakan organ target dan pasien dengan komplikasi<sup>15</sup>. Perburukan dan perbaikan

kualitas hidup ditunjang oleh banyak faktor. Berikut merupakan variabel yang data mempengaruhi kualitas hidup, disajikan dalam tabel IV.

Pada tabel IV, diketahui bahwa dari ke 6 karakteristik hanya 1 yang paling berpengaruh terhadap kualitas hidup yaitu karakteristik usia dengan  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ). Pada ke 5 karakteristik tidak terlihat ada pengaruh lain terhadap kualitas hidup. Hal ini terlihat dari nilai  $P > 0,05$ . Dapat disimpulkan bahwa usia yang memiliki pengaruh terdapat peningkatan kualitas hidup setelah dilakukannya intervensi pelayanan farmasi berbasis *medication therapy management* (MTM). Sehingga, adanya peningkatan kualitas hidup tidak murni akibat dari intervensi pelayanan farmasi berbasis

Tabel V. Rata-rata tekanan darah pada pasien hipertensi

Keterangan	Pretest Mean $\pm$ SD	Post-test Mean $\pm$ SD	Selisih	Nilai P	Keterangan
Sistolik	159,20 $\pm$ 17,39	144,17 $\pm$ 14,49	15,03	0,000	<i>Wilcoxon Test</i>
Diastolik	103,83 $\pm$ 8,08	89,70 $\pm$ 8,81	14,13	0,016	<i>Paired Sampel Test</i>

*medication therapy management* (MTM), tetapi dapat dipengaruhi juga oleh adanya faktor usia.

Pada penelitian Xiao dkk<sup>28</sup> menyebutkan bahwa pada pasien dengan usia lanjut akan memiliki kualitas hidup yang jauh lebih buruk dibandingkan dengan pasien hipertensi usia produktif. Hal ini dikarenakan organ fungsi pada pasien lansia sudah banyak mengalami penurunan. Selama proses penuaan, terdapat bahaya kesehatan diakibatkan dari perubahan fisiologis dan fungsional, membuat individu lansia lebih rentan terhadap penyakit kronis<sup>28</sup>. Hal tersebut diperberat dengan perkembangan usia semakin banyak tingkat stressor dan permasalahan yang dihadapi dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Kualitas hidup yang menurun akan lebih banyak terkait pada domain peran fisik, kesehatan fisik, kesehatan mental, nyeri, dan emosi pasien<sup>29</sup>.

#### **Pengaruh MTM terhadap *Outcome* klinis pasien hipertensi**

Tujuan penelitian ini adalah ingin mengetahui pengaruh pemberian pelayanan *MTM* apoteker apakah dapat mempengaruhi tekanan darah pasien hipertensi atau tidak. Data tekanan darah didapat dari kartu kontrol yang dibawa oleh pasien dari setiap puskesmas. Tekanan darah oleh *Joint National Committee (JNC) VIII* diklasifikasikan menjadi tekanan darah normal, prehipertensi, hipertensi tingkat I dan hipertensi tingkat II. Pada penelitian ini diambil data tekanan darah sistolik dan diastolik masing masing pasien hipertensi<sup>30</sup>. Rata-rata tekanan darah penelitian dapat dilihat pada tabel V.

Dari data tabel V diketahui bahwa tekanan darah sistolik sebelum adanya

interferensi MTM adalah 159,2 mmHg dengan tekanan darah diastolik 103,8 mmHg. Setelah dilakukan MTM dalam kurun waktu 30 hari terdapat penurunan tekanan darah secara umum. Pada tekanan darah sistolik menurun menjadi 144,1 mmHg dengan diastolik 87,7 mmHg. Pada penelitian ini didapatkan pasien mengalami perbaikan dalam penurunan tekanan darah walaupun belum sesuai target. Penurunan tekanan darah dari nilai tekanan darah sebelumnya menunjukkan suatu perbaikan kondisi, akan tetapi penurunan tekanan darah tidak selalu dibarengi dengan tercapainya target tekanan darah sesuai dengan pedoman pada satu periode. Pada penelitian Ninh dkk<sup>12</sup> mengatakan bahwa pencapaian tekanan darah sesuai dengan target teoritis di Negara berkembang seperti Vietnam, memiliki faktor penghalang yang beragam sehingga sulit dicapai dengan kecenderungan nilai tekanan darah yang buruk. Dalam penurunan tekanan darah sesuai target memerlukan bantuan dari banyak pihak, tenaga kesehatan, keluarga pasien, dan pasien itu sendiri. Garis besar solusi yang dapat diambil adalah menjaga nilai tekanan darah agar terus membaik, dan stabil. Nilai tekanan darah diusahakan agar mendekati target terapi sehingga dapat memperkecil peluang terjadinya komplikasi akibat tidak terkontrolnya tekanan darah<sup>12</sup>.

Intervensi apoteker berupa MTM memberikan dampak positif signifikan terhadap penurunan tekanan darah pasien hipertensi yang diketahui dari nilai  $P < 0,05$  yaitu  $P < 0,001$  untuk sistolik, dan  $p = 0,016$  diastolik. Hal ini sesuai penelitian Wittayanukorn dkk<sup>14</sup> mengenai evaluasi MTM terhadap penyakit kardiovaskuler pada 63 pasien pada tahun 2013 yang menyebutkan bahwa setelah intervensi MTM dari apoteker,

**Tabel VI. Pengaruh variabel terhadap Tekanan Darah Systolik pasien hipertensi setelah diberikan MTM**

Karakteristik		Selisih skor Systolik (Rata-rata ± SD)	Nilai p (Keterangan)
Jenis Kelamin	Laki-laki	14 ± 2,77	0,051 <sup>a</sup>
	Perempuan	15,53 ± 1,89	
Usia	≤45 tahun	10,25 ± 6,63	0,383 <sup>b</sup>
	45 – 54 tahun	13,20 ± 3,58	
	55- 64 tahun	17,49 ± 1,97	
	65-74 tahun	11,64 ± 4,19	
	≥75	19,0 ± 5	
Pendidikan terakhir	SD	17,27 ± 4,65	0,741 <sup>b</sup>
	SMP	7,20 ± 5,26	
	SMA	16,9 ± 2,3	
Pekerjaan	Universitas	13,13 ± 2,52	0,106 <sup>b</sup>
	PNS	9,42 ± 3,54	
	Non PNS	17,16 ± 1,84	
Lama Terdiagnosa	Tidak Bekerja	15,00 ± 3,06	0,165 <sup>b</sup>
	< 1 tahun	18,42 ± 3,66	
	1 – 10 tahun	14,48 ± 1,83	
	11-19 tahun	14,33 ± 1,33	
Penyakit penyerta	≥20 tahun	15,21 ± 2,01	0,353 <sup>b</sup>
	Diabetes melitus	13,14 ± 5,53	
	Hiperlipidemia	16,2 ± 3,81	
	DM + Hiperlipidemia	20 ± 4	

Keterangan :<sup>a</sup> = analisis dengan *Mann Whitney*; <sup>b</sup>analisis dengan *Kruskal Walis Test*

terdapat peningkatan signifikan dalam pengontrolan tekanan darah, hal ini terjadi karena MTM memiliki pendekatan yang berbeda dengan model pelayanan kefarmasian yang lama<sup>14</sup>. Model MTM mengajak semua tenaga kesehatan untuk berkolaborasi dengan pendekatan yang lebih mudah diterima pasien. Mengedepankan peningkatan pengetahuan pasien terhadap penyakit yang dialami, obat yang diminum, hal apa saja yang harus dilakukan, dan dihindari untuk tercapainya tujuan terapi yang optimal. Pada penelitian tersebut disebutkan, persentase awal hanya 55% pasien yang dapat mencapai *goal* tekanan darah ideal berubah menjadi 70% pasien<sup>2</sup>. Terkontrolnya tekanan darah pasien berhubungan dengan meningkatnya kualitas hidup pasien sehingga dapat memperkecil biaya yang dikeluarkan oleh pasien<sup>1</sup>. Salah satu faktor tekanan darah

yang belum memenuhi target dapat disebabkan karena waktu pemberian intervensi yang masih sangat terbatas, minimal intervensi dilakukan selama 3 bulan agar perbaikan *outcome* yang memenuhi target pada pasien hipertensi<sup>12</sup>. Pada pasien Hipertensi disertai dengan DM waktu yang dibutuhkan cenderung lebih lama yaitu 2-3 kali lipat dari pada pasien dengan hipertensi untuk memenuhi target terapi<sup>24</sup>. Perburukan dan perbaikan kualitas hidup ditunjang oleh banyak faktor. Berikut merupakan variabel yang data mempengaruhi kualitas hidup, disajikan dalam tabel VI.

Pada tabel VI, diketahui bahwa dari ke 6 karakteristik tidak ada data variabel yang berpengaruh terhadap *outcome* pasien hipertensi. Nilai P dari ke-6 karakter variabel di atas P >0,05. Yang dirasa paling mendekati dan sedikit memiliki pengaruh adalah jenis



kelamin dengan  $P 0,051$ . pendidikan dengan  $P 0,741$  menandakan pendidikan tidak mempengaruhi tekanan darah sistolik pada pasien. Pada karakteristik Pekerjaan dengan  $P 0,106$  menandakan pekerjaan tidak mempengaruhi tekanan darah sistol pada pasien. Durasi pasien terkena hipertensi dengan  $P 0,165$  menandakan bahwa lama terjangkit hipertensi tidak mempengaruhi tekanan darah sistol pada pasien. Penyakit penyerta dengan  $P 0,353$  menandakan penyakit penyerta tidak mempengaruhi tekanan darah sistol pada pasien. Hipertensi merupakan penyakit dengan terapi jangka panjang dan monitoring tindak lanjut. Intervensi apoteker dan kolaborasi seluruh tenaga Kesehatan dirasa penting dan efektif mempertahankan dan meningkatkan *outcome* klinis serta kualitas hidup pasien hipertensi. Dapat disimpulkan bahwa tidak ada karakteristik yang memiliki pengaruh terdapat perbaikan *outcome* klinis setelah dilakukannya intervensi pelayanan farmasi berbasis *medication therapy management* (MTM). Sehingga, adanya perbaikan *outcome* klinis murni akibat dari intervensi pelayanan farmasi berbasis *medication therapy management* (MTM).

#### **Keterbatasan Penelitian**

Keterbatasan pada penelitian ini didasarkan dari ukuran sampel yang terbatas sehubungan adanya pandemi COVID-19. Selain itu rentang waktu untuk melihat intervensi dirasa belum sepenuhnya optimal karena hanya dilakukan selama 30 hari setelah dilakukan intervensi sehingga kemungkinan efektivitas peningkatan kualitas hidup dan *Outcome* klinis berbasis *Medication Therapy Management* (MTM) masih perlu dilakukan lebih lanjut. Terbatasnya apoteker untuk melakukan intervensi MTM di puskesmas tidak sebanding dengan jumlah pasien yang datang.

#### **KESIMPULAN**

*Medication Therapy Management* (MTM) memiliki pengaruh yang bermakna terhadap meningkatnya kualitas hidup dan *outcome*

klinis pasien hipertensi ( $p < 0,001$ ). Dapat dilihat semakin tinggi kualitas hidup pasien maka tekanan darah menjadi semakin terkontrol. MTM berperan penting dalam membantu pasien mendapatkan edukasi, konseling sehingga pengetahuan pasien mengenai penyakit dan obat yang diterima dapat bertambah. Semakin mereka paham mengenai penyakit dan obat yang diterima, maka kesalahpahaman pemahaman tentang penyakit mereka akan mengecil, dapat memilih pola makan dan pola hidup yang baik untuk meningkatkan kualitas hidup dan mencapai target *goal* terapi pasien hipertensi. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa MTM dapat menyebabkan perubahan keyakinan dalam pengobatan, perubahan dalam pola hidup, tingkat kepatuhan dan pengetahuan dapat meningkat sehingga akan memperbaiki kualitas hidup pasien menjadi lebih baik dan *outcome* klinis dapat tercapai.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Bolívar JJ. Essential Hypertension : An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *Int J of Hypertension*. Published online 2013.
2. Al-tameemi NK, Sarriff A. Knowledge , attitude and practice of pharmacists on medication therapy management : a survey in Hospital Pulau. *J Pharm Heal Care Sci*. 2019;5(1):1-9.
3. APA, Foundation NA of CDS. Medication therapy management in pharmacy practice: Core elements of an MTM service model (version 2.0). *J American Pharm Assoc*. 2008;48(3):341-353.
4. Viswanathan M, Kahwati LC, Golin CE, et al. Medication Therapy Management Interventions in Outpatient Settings A Systematic Review and Meta-analysis. 2015;175(1):76-87.
5. Perloth D, Packard M, Olinger L. *Medication Therapy Management in Chronically Ill Populations : Final Report;* 2013.
6. October E, Table C, Centers T, et al. Program Rujuk Balik Bagi Peserta JKN.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2012;1(1):1-75.
7. Dipiro JT, Talber RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *8th Edition Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach.*; 2015.
  8. World Health Organization. A global brief on Hyper - tension World Health Day 2013. In: ; 2013.
  9. Anonim. Riset Kesehatan Dasar 2013. In: *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.* ; 2013.
  10. Anonim. Riset Kesehatan Dasar 2018. In: *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.* ; 2018.
  11. Flanagan S, Damery S, Combes G. The effectiveness of integrated care interventions in improving patient quality of life (QoL) for patients with chronic conditions. An overview of the systematic review evidence. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):1-11.
  12. Ha NT, Duy HT, Le NH, Khanal V, Moorin R. Quality of life among people living with hypertension in a rural Vietnam community. *BMC Public Health.* 2014;14(1):1-9.
  13. Han SJ, Kim HK, Storfjell J, Kim MJ. Clinical outcomes and quality of life of home health care patients. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2013;7(2):53-60.
  14. Wittayanukorn S, Westrick SC, Hansen RA, et al. Evaluation of medication therapy management services for patients with cardiovascular disease in a self-insured employer health plan. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(5):385-395.
  15. Billor N, Braxton-lloyd K, Fox BI, Garza KB. Evaluation of Medication Therapy Management Services for Patients with Cardiovascular Disease in a Self-Insured Employer Health Plan. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(5).
  16. Rachmawati Y, Perwitasari DA, Adnan. Validasi Kuesioner Sf-36 Versi Indonesia Terhadap Pasien Hipertensi Di Puskesmas Yogyakarta. *Pharmacy.* 2014;11(01):14-25.
  17. Chua R, Keogh AM, Byth K, Loughlin AO. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J.* 2006;36:705-710.
  18. Dos Santos RL, Da Silva FB, Ribeiro RF, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(2):89-103.
  19. Wu JH, Wang SC, Lin LM. Mobile computing acceptance factors in the healthcare industry: A structural equation model. *Int J Med Inform.* 2007;76(1):66-77.
  20. Yoon SS, Burt V, Louis T, Carroll MD. Hypertension among adults in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief.* 2012;(107):1-8.
  21. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Trends in blood pressure among adults with hypertension United States, 2003 to 2012. *Hypertension.* 2015 ;65(1):54-61.
  22. Chajae F, Pirzadeh A, Hasanzadeh A, Mostafavi F. Relationship between health literacy and knowledge among patients with hypertension in Isfahan province, Iran. *Electron physician.* 2018;10(3):6470-6477. doi:10.19082/6470
  23. Naser Ghasemi A, Peyman N, Tehrani H, et al. The Relationship of Health Literacy with Hypertension Self-Efficacy and General Self-Efficacy Among Schoolteachers. *Mod Care J.* 2018;15(4).
  24. Ramanath K V., Balaji DBSS, Nagakishore CH, Mahesh Kumar S, Bhanuprakash M. A study on impact of clinical pharmacist interventions on medication adherence and quality of life in rural hypertensive patients. *J Young Pharm.* 2012;4(2):95-100.
  25. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1273-1284.
  26. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes

- mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103-122.
27. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472.
28. Xiao M, Zhang F, Xiao N, Bu X, Tang X, Long Q. Health-related quality of life of hypertension patients: A population-based cross-sectional study in Chongqing, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(13).
29. Kaliyaperumal S, Hari SB, Siddela PK, Yadala S. Assessment of quality of life in hypertensive patients. *J Appl Pharm Sci.* 2016;6(5):143-147.
30. Dennison-himmelfarb C, Handler J, Lackland DT. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc.* 2014;1097:1-14.

## Educational Video to Improve Glycemic Control of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Nora Wulandari\*, Daniek Viviandhari, Afi Seli Febriani

Jurusan Farmasi, University of Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta

Submitted: 02-09-2020

Revised: 21-20-2020

Accepted: 18-12-2020

Korespondensi : Nora Wulandari : Email : wulandari.nora@uhamka.ac.id

### ABSTRACT

*Glycemic control is a critical point in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The limited number of pharmacists in primary health care in Indonesia is one of the reasons that a simple alternative method is needed for managing T2DM patients. Objective: This study aimed to measure the effectiveness of an education diabetes video as a simple method of improving glycemic control of T2DM patients. Methods: This was a quasi-experimental pre-test/post-test study involving T2DM patients from one randomly selected public healthcare centre in East Jakarta. Glycated haemoglobin (A1C) levels were examined before and 12 weeks after the video intervention. Results: Thirty of T2DM patients enrolled in this study. The educational video was found to decrease the A1C level significantly ( $p = 0.001$ ) from an average  $\pm$ SD of  $7.930 \pm 1.262$  to  $5.517 \pm 0.614$ . Conclusions: This study found the educational was effective at improving the glycemic control of patients with T2DM. However, further investigation with control group still needed to confirm that the video that did it.*

Keywords: Educational video; glycemic control; T2DM

### INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common type of diabetes, which generally characterised by insulin resistance that caused hyperglycaemia.<sup>1</sup> Diabetes is known to have significant medical and economic consequences. The worldwide prevalence of diabetes among adults (20–79 years of age) was estimated to be 8.8% in 2010 and is predicted to increase to 10.4% by 2030.<sup>2</sup> According to the 2015 International Diabetes Federation report, the prevalence of diabetes in adults (20–79 years) in Indonesia is 6.2%. The highest incidence of diabetes diagnosed by doctors is in Yogyakarta (2.6%) and DKI Jakarta (2.5%).<sup>3</sup>

Chronic hyperglycemia in diabetes is associated with long term damage, dysfunction, and failure of various organ. Appropriate glycemic control and management are crucial to prevent and delay diabetes complications. Poor glycemic control is highly associated with high burden of diabetes complications.<sup>4</sup> There are many factors related to the glycemic control of diabetes patients. One of them is medication adherence. Higher adherence stated was associated with lower glycated haemoglobin levels as an index of glycemic control.<sup>4,5</sup>

Therapeutic management of T2DM requires an extended period. Additionally, the treatment process is often complicated for patients owing to the management regimen, which covers various aspects, so that treatment becomes unpleasant. Several studies have confirmed that many patients with T2DM poorly comply with their medication regimen.<sup>6–10</sup> Besides, patient compliance is one of the factors in the treatment of T2DM patients.<sup>11,12</sup>

Correct adherence to medication is a critical factor for the control of diabetes and related comorbidities.<sup>9,13</sup> A significant barrier to reaching clinical outcomes, however, is poor treatment adherence, which is associated with increased morbidity, mortality, health care spending and hospital admissions.<sup>13</sup> Nevertheless, a systematic review indicates that the involvement of T2DM patients in their disease management may improve adherence to therapy.<sup>14</sup>

Several interventions have been proved to contribute to enhancing medication adherence.<sup>15</sup> A systematic review of randomised controlled trials analysing the effectiveness of educational interventions to increase T2DM treatment adherence by patients showed a significant improvement.<sup>16</sup>

A study was done in the primary health care with public counselling, and booklet handouts and an increased level of adherence were found after the interventions.<sup>7,17</sup>

Some studies have been conducted using educational videos in various diseases, which were found to be effective at increasing adherence to the medical procedure.<sup>18-21</sup> Technology-based interventions using the internet for patient education purposes are accessible nowadays.<sup>19,21,22</sup> Davis *et al.*, developed a video-based response called Managing Your Diabetes Medicines and reported improved medications adherence based on MMAS-8 score.<sup>19</sup> A model educational video intervention designed and studied by Yeung *et al.*, using flashcards and a smartphone-activated quick response barcoded educational flashcard video was also found to be effective at improving adherence to diabetes, hypertension and heart failure medications in a low health literacy patients population.<sup>21</sup>

However, technology, such as the internet, is still complicated for most elderly T2DM patients in Indonesia.<sup>7,23</sup> Therefore, such internet-based education is always difficult to apply to the patients in primary health cares in Indonesia. Furthermore, the number of pharmacists employed in primary health cares in Indonesia is also still inadequate to support ideal T2DM management, such as personal counselling for each patient. A report stated that out of 8981 primary health cares in Indonesia, only 17.5% have a pharmacist. In Jakarta alone, out of 336 primary health cares, only 16.7% employ pharmacists.<sup>24</sup> With a complicated management and monitoring therapy in T2DM, it seems sturdy for the pharmacist to be fully involved. Therefore, there is a great need for a simple method that easily be can be done with a limited number of pharmacists to provide education to patients with T2DM in Indonesia so that, even with the limitations of the pharmacist, T2DM patients can still be educated to improve their treatment adherence which expected the good outcome in their glycemic control.

The video-based strategy to improve glycemic control of T2DM has not well documented in Indonesia. The latest study in 2020, used video-based insulin therapy education to increase the knowledge and improve the attitude of diabetes mellitus patient toward insulin therapy. The study did not provide information about the glycemic control improvement caused by the given intervention.<sup>25</sup> This study provided the glycemic control of the patients before and after the video-based health education, which can be one source of information to study further.

For these reasons, to provide an improved strategy to improve glycemic control of TD2M patients, we propose an educational video that can be shown to the patients as a form of public education in primary health cares. The educational video is one simple way to help patients to improve their knowledge about their medications, which is expected to increase their adherence which expected also improve their glycemic control. This study aimed to assess the effectiveness of this model on improving their glycemic control.

## METHODS

This experimental study was conducted at Duren Sawit primary health care located in East Jakarta. A quasi-experimental pre-test/post-test study with a total sampling method was applied to assess the effectiveness of the educational intervention using the educational video to improve the glycemic control of diabetes patients to their therapy. Due to a small population of T2DM on the site of the study, which was only 52 patients, it was not possible to conduct the study with a control group.

In this study, a patient was categorised as T2DM if their fasting plasma glucose was or higher than 126 mg/dL and/or their A1C level was more than or 6.5%.<sup>26</sup> This study used patients with T2DM aged  $\geq 18$  years old who have had T2DM for more than one year and use oral antidiabetic (OAD) medication. The inclusion criteria were that the patients must

speak and understand at least Indonesian language, and they must regularly attend the primary health care for a routine check-up. The structured questions were developed in the form of questionnaire to collect patient's socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics; therefore, patients who could not answer the questionnaire independently due to mental illness, dementia or other comorbid medical conditions that were not as stable, patients with hearing and vision problems, and also pregnant women were excluded from this study.

An 8-minute and 47-second educational video was created by authors to educate T2DM patients. The video consists of information about T2DM, management therapy, how to use antidiabetics properly and the effects that patients may get from non-adherence to their treatment plan.

The first data as the pre-test test results from A1C examination were collected before the educational video was shown. After receiving the pre-test data, the educational video was shown to the patients in a meeting room. The same intervention is given three times during the 12 weeks of the study period. At the last intervention, A1C was examined as the post-test measures.

The tools used to collect A1C data in both pre and post-intervention were the i-Chroma™ A1C level gauge and both examinations conducted by Jakarta Health Laboratory Center (BBLK) of the Indonesian Ministry of Health. Glycemic control was categorised based on the obtained A1C levels. Meanwhile, the glycemic control was divided into two categories based on the A1C level: poor glycemic control with an A1C level  $\geq 6.5\%$  and good glycemic control with A1C level  $< 6.5\%$ .<sup>26</sup>

The normality of each category of pre- and post-test data in each group was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive analysis was performed to obtain a distribution frequency as well as the proportion of various variables of the study. These variables were divided into three groups of characteristics, *i.e.* socio-

demographic, clinical and lifestyle characteristics. Paired t-test was used to determine the changes in A1C levels. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered to indicate a statistically significant difference.

This study was approved by the Universitas Indonesia Ethics Committee (306/UN2.F1/ETIK/2017). All the subjects provided informed consent before participation.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Results

From July to October 2017, 52 patients were diagnosed with T2DM in Duren Sawit Primary health care in East Jakarta. Seven of them were eliminated because of hearing and vision problems, and nine were eliminated because they missed A1C checks in the second examination and six of them were not present twice in a row at the time of the intervention. Thus, a total of 30 subjects were enrolled in this study.

In the first month, the 30 patients were given the intervention in the form of video education related to T2DM as well as checking the A1C levels. In the second and third subsequent months, patients were again shown the educational video for diabetes. In the fourth month, respondents were re-examined for A1C levels. The characteristics of the respondents in this study are descriptively elaborated based on socio-demographic, clinical and lifestyle factors (Table I).

In regard to socio-demographic characteristics, the patients in this study were mostly female and elderly. They had low, medium and high levels of education and were mostly unemployed. In terms of clinical characteristics, the majority of patients have had T2DM for more than and/or five years of duration, with most having two or more comorbidities. More than 85% of the patients used more than one OAD with another routine therapy, such as antihypertension and/or antihyperlipidemic drugs. During treatment, 13.3% of patients claimed to have experienced adverse drug reactions, such as nausea and bloating, after the use of OAD, especially from

Table I. Patients' characteristics

Variable	<i>n</i> = 30	%
<b>Socio-demographic characteristics</b>		
Sex		
Male	7	23.3
Female	23	76.7
<b>Age</b>		
<60 years	10	33.3
≥60 years	20	66.7
<b>Level of education</b>		
Low	10	33.3
Medium	10	33.3
High	10	33.3
<b>Occupation</b>		
Unemployed	26	86.7
Employed	4	13.3
<b>Clinical characteristics</b>		
<b>Duration of T2DM</b>		
<5 years	6	20.0
≥5 years	24	80.0
<b>Comorbidity</b>		
No	4	13.3
1	8	26.7
2 or more	18	60.0
<b>No. of OAD</b>		
1	3	10.0
>1	27	90.0
<b>Use other drugs</b>		
No	4	13.3
Yes	26	86.7
<b>Adverse drug reactions</b>		
No	26	86.7
Yes	4	13.3
<b>Lifestyle characteristics</b>		
<b>Herbs</b>		
No	2	6.7
Yes	28	93.3
<b>Smoking</b>		
No	30	100.0
Yes	0	0
<b>Exercise</b>		
No	7	23.3
Yes	23	76.7
<b>Dietary habit</b>		
Non-adjusted	2	6.7
Adjusted	28	93.3

metformin. Based on the lifestyle characteristics of the patients, only 6.7% used herbs as an alternative therapy, and all the patients claimed to be non-smokers. Besides, they also claimed to do exercise and adjust their dietary habit.

Comparison of the A1C levels before and 12 weeks after the intervention is shown in **Error! Reference source not found.II**.

The intervention in the form of the educational video was observed to reduce ( $P = 0.001$ ) the A1C level of the patients, which means it improves the patients' adherence. The percentage of patients with A1C levels of  $\geq 6.5\%$  decreased from 93.33% before to 10% in 12 weeks after the intervention.

## Discussion

This study showed that before the education video intervention, the knowledge of T2DM patients about their therapy was poor, which negatively affected their A1C levels. A1C is a gold standard for monitoring long-term blood glucose control for the two or three months before measurement.<sup>26</sup> In the present study, the T2DM patients in the primary health care had a low level of treatment adherence with poor glycemic control. Based on information from the primary health care, there is only one pharmacist that carries out all the pharmacist duties, both managerial and clinical pharmacy. As mentioned, the availability of pharmacists in a primary health care in Indonesia is still poor.<sup>24</sup> The number of pharmacists in each primary health care in Indonesia is usually one, which makes it impossible to give personal counselling to every T2DM patient. That is why the patients in the primary health care often accept less education about their medications from the pharmacist.

The present study demonstrates that any education given by pharmacists can increase the adherence of the patients which also reflected in the improvement of the glycemic control of the patients.<sup>7,17,27,28</sup> Studies using different types of education conducted in 2012 and 2016 showed that there was a

significant difference in the average A1C level before and after giving education to patients with T2DM. This studies showed the decreased A1C level of the booklet (16.74%) while public counselling (19.95%).<sup>7,17</sup> The booklet seems a simple way to educate patients.<sup>26</sup> However, the audio-visual method suggested by this study could be more easily understood by the patients. The combination of the booklet and public counselling is complicated to achieve with the limited number of pharmacists in primary health cares in Indonesia.

The lack of time to provide education to the patients regarding adherence to their medications, restrictions on insurance coverage for diabetes self-management education and lack of access to health care require health workers, particularly pharmacists, to develop simple methods for educating their patients.<sup>7,19</sup> However, from the authors' perspective, although internet-based educations or public counselling and public are also considered as simple methods to educate T2DM patients, these methods are less applicable in Indonesia for the time being. The method developed in this study could be more feasible because the pharmacist should only provide the proper material education in the form of the video and administer it during their routine check-up schedule. With that, the limited number of pharmacists should not be an obstacle for T2DM patients receiving education regarding their medications which in the end is expected to enhance their adherence which expected to be beneficial to the glycemic control of the patients.

However, the educational video in this study is less able to display the details of the displayed object clearly, so some management of the therapy might not be pictured clearly. Therefore, there is a need for another simpler method to support this educational video to improve adherence to T2DM treatment.

We conducted this study with three times video-based intervention applied regularly to the patients so it could be making the patients cautious about their therapy, which might affect their glycemic control.



**Table II. Comparison of A1C levels before and 12 weeks after the educational video intervention**

Variable	Before		After	
	n = 30	%	n = 30	%
<6.5%	2	6.67	27	90
≥6.5%	28	93.33	3	10
Mean HbA <sub>1c</sub> ± SD	7.930 ± 1.262		5.517 ± 0.641	
<i>p</i>	0.001 <sup>a</sup>			

Note: SD = standard deviation; <sup>a</sup>The differences were statistically significant according to the paired t-test

However, the given intervention only might be one of the various factors that caused the improvement of glycemic control of the patients. In addition, this study only recorded antidiabetic used in the early intervention. Thus, the possibility of changing the antidiabetic prescribed was not provided, which is part of the limitations of this study.

Also, this study was conducted using a small sample, so it might not give an accurate representation of the whole population of T2DM patients in Indonesia. Thus, further studies involving more patients need to be conducted to get a better picture of the effectiveness of the educational video for diabetes patients in Indonesia. However, this study provides a simple method that can be applied in primary health cares with a limited number of pharmacists to support T2DM management therapy.

**CONCLUSIONS**

The developed educational video for T2DM showed statistically significant in improving the glycemic control of the patients. However, further study with a control group is still needed to confirm the effectiveness of the intervention.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare that they have no competing interest.

**REFERENCES**

1. International Diabetes Federation (IDF). International Diabetes Federation -

Type 2 diabetes. International Diabetes Federation.

<https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>. Published 2020. Accessed October 18, 2020.

2. Ogurtsova K, Rocha JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L. IDF Diabetes Atlas : Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.

3. IDF. *Diabetes.*; 2015. doi:10.1289/image.ehp.v119.i03

4. American Diabetes Association (ADA). Standars of Medical Care in Diabetes 2020 ADA. *Diabetes Care.* 2020;42(479):960-1010.

5. Raj GD, Hashemi Z, Soria DC, et al., Adherence to Diabetes Dietary Guidelines Assessed Using a Validated Questionnaire Predicts Glucose Control in Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42(1):78-87.

6. Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM, Cramer JA. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia : a review. *Int J Clin Pr.* 2008;62(1)(January):76-87.

7. Wulandari N, Viviandhari D, Nurhayati. A Strategic Approach to Increase the Compliance of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, in Unity in Diversity and the Standardisation of Clinical Pharmacy Services: Proceedings of the 17th Asian

- Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2017). In: Elida Z, Junaidi Khotib., Chrismawan A, Syed Azhar Syed S, Charles D. SI, Timothy E. W, eds. Yogyakarta: CRC Press/Balkema; 2017.
8. Sontakke S, Jadhav M, Pimpalkhute S, Jaiswal K, Bajait C. Evaluation of Adherence to Therapy In Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Young Pharm.* 2015;7(4s):462-469.
  9. Sufiza Ahmad N, Ramli A, Islahudin F, Paraidathathu T. Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:525-530.
  10. Ur S, Nazir R, Azmi M, Saleem F. Disease related knowledge , medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Pakistan. *Prim Care Diabetes.* 2015;10:136-141.
  11. Smalls BL, Walker RJ, Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Davis KS, Egede LE. Associations between coping, diabetes knowledge, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(4):385-389.
  12. García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2013;4(2):175-194.
  13. Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2011;65(3):314-322.
  14. McSharry J, McGowan L, Farmer AJ, French DP. Perceptions and experiences of taking oral medications for the treatment of Type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Diabet Med.* 2016;33(10):1330-1338.
  15. Hugtenburg JG, Timmers L, Elders PJ, Vervloet M, Dijk L Van. Definitions , variants , and causes of non-adherence with medication: a challenge for tailored interventions. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:675-682.
  16. Antoine S-L, Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2014;14(1):53.
  17. Puspitasari AW, R.Andrajati, A.Bahtiar. Analisis Efektivitas Booklet Obat terhadap Tingkat Kepatuhan Pasien Diabetes Melitus tipe-2. *J Manag Pharm Pract.* 2013;2:1-7.
  18. Kandler L, Tscholl DW, Kolbe M, Seifert B, Spahn DR, Noethiger CB. Using educational video to enhance protocol adherence for medical procedures †. *BJA.* 2016;116(5):662-669.
  19. Davis SA, Carpenter D, Cummings DM, et al. Patient adoption of an internet based diabetes medication tool to improve adherence: A pilot study. *Patient Educ Couns.* 2017;100(1):174-178.
  20. Muir KW, Ventura A, Stinnett SS, Enfieljian A, Allingham RR, Lee PP. Patient Education and Counseling The influence of health literacy level on an educational intervention to improve glaucoma medication adherence. *Patient Educ Couns.* 2012;87(2):160-164.
  21. Yeung DL, Alvarez KS, Quinones ME, et al. Journal of the American Pharmacists Association Low e health literacy fl ashcards & mobile video reinforcement to improve medication adherence in patients on oral diabetes , heart failure , and hypertension medications. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(1):30-37.
  22. Tokuda L, Lorenzo L, Theriault A, et al. International Journal of Medical Informatics The utilisation of video-conference shared medical appointments in rural diabetes care. *Int J Med Inform.* 2016;93:34-41.
  23. Soewondo P, Pramono LA. Prevalence , characteristics , and predictors of pre-diabetes in Indonesia. *Med J Indones.* 2011;20(4):283-294.

24. Herman MJ, Supardi S, Yuniar Y. Hubungan ketersediaan tenaga kefarmasian dengan karakteristik puskesmas dan praktik kefarmasian di puskesmas (Analisis Lanjut Data Riset Fasilitas Kesehatan Nasional Tahun 2011). *Bul Penelit Sist Kesehat.* 2011;16(1):88-98.
25. Ratri DMN, Hamidah KF, Puspitasari AD, Farid M. Video-based health education to support insulin therapy in diabetes mellitus patients. *J Public health Res.* 2020;9(2):223-226.
26. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care.* 2017;40 (sup 1)(January):s4-s128.
27. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication. *Diabetes Educ.* 2016;42(1):34-71.
28. Awodele O, Osuolale JA. Medication adherence in type 2 diabetes patients: Study of patients in alimosho general hospital, Igando, Lagos, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2015;15(2):513-522.

## Uji Perbandingan Antibiotik Profilaksis *Ceftriaxone* versus *Cefazolin* pada Bedah Obstetri dan Ginekologi

### *Comparative Study of Cefazolin versus Ceftriaxone for Antibiotic Prophylaxis in Obstetrics and Gynecology Surgeries*

Asri Rahayu<sup>1</sup>, Fita Rahmawati<sup>2\*</sup>, Tri Murti Andayani<sup>2</sup>, Ammar Siradjuddin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>3</sup> Kepala SMF Obstetri & Ginekologi RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang

Submitted: 16-09-2020

Revised: 17-12-2020

Accepted: 24-12-2020

Korespondensi : Fita Rahmawati : Email : malihahanun@yahoo.com

### ABSTRAK

Infeksi luka operasi (ILO) adalah komplikasi yang paling umum pada pasien bedah paska operasi yang dikaitkan dengan tingginya morbiditas, kematian dan beban biaya. Komplikasi ini dapat dicegah dengan pemberian antibiotik profilaksis yang tepat. *Cefazolin* merupakan antibiotik profilaksis yang direkomendasikan, namun di lapangan masih banyak ditemui penggunaan *ceftriaxone*. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan luaran klinis dan keamanan *cefazolin* dan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis dalam mencegah ILO pada pasien bedah obstetri dan ginekologi. Rancangan penelitian adalah *randomized controlled trial double blind*. Penelitian dilakukan di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara, Serang pada bulan Januari - Juni 2020. Sebanyak 82 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok secara randomisasi blok, 41 subyek diberikan *cefazolin* dan 41 subyek diberikan *ceftriaxone*. Luaran klinis diukur melalui efektivitas antibiotik profilaksis dalam mencegah ILO dan luaran keamanan berupa efek samping pada kedua kelompok terapi. Perbandingan efektivitas dan efek samping ditentukan menggunakan uji bivariat (*chi-square* atau *fisher's exact test*) serta *relative risk* (RR). Hasil penelitian menunjukkan efektivitas *cefazolin* sama dengan *ceftriaxone* dalam mencegah ILO selama 30 hari (RR= 0.89;  $p=0,724$ ; 95%CI: 0,193-3,133) dengan jumlah ILO 12,2% vs 9,8%. Efek samping berupa mual, muntah dan flebitis terjadi pada pemberian antibiotik *intravenous push* (IVP) pre operasi. *Cefazolin* mempunyai tingkat keamanan lebih baik dibandingkan *ceftriaxone* dengan insidensi 9,8% versus 29,3% (RR = 0,33;  $p=0,003$ ; 95%CI: 0.076-0.895). *Cefazolin* sebagai antibiotik profilaksis telah direkomendasikan oleh Kementerian Kesehatan dan Persatuan Obstetri dan Ginekologi. Hasil penelitian mendukung rekomendasi penggunaan *cefazolin* guna mencegah resistensi antibiotik akibat penggunaan *ceftriaxone* yang berlebihan.

Kata kunci: Antibiotik profilaksis; Infeksi Luka Operasi; *ceftriaxone*; *cefazolin*

### ABSTRACT

Surgical site infection (SSI) is the most common complication in postoperative surgical patients which is associated with high morbidity, mortality, and cost burden. These complications can be prevented by giving proper prophylactic antibiotics. *Cefazolin* is a recommended prophylactic antibiotic, but in the practice in Indonesia hospital, there are still many uses of *ceftriaxone*. This study aimed to compare the clinical outcome and safety of *cefazolin* and *ceftriaxone* as prophylactic antibiotics in preventing SSI in obstetric and gynecological surgical patients. The study design was *double-blind randomized controlled trial*. The data collection was conducted from January to June 2020 at dr. Dradjat Prawiranegara Regional Hospital Serang. A total of 82 subjects who met the inclusion criteria were divided into two groups by block randomization, 41 subjects were given *cefazolin* and 41 subjects were given *ceftriaxone*. The clinical outcome was measured by preventing SSI for the effectiveness and side effects for safety outcomes in both groups. The comparison of effectiveness and side effects were analyzed using the bivariate test (*chi-square* or *fisher's exact test*) and *relative risk* (RR). The study showed that the effectiveness of *cefazolin* was the same as *ceftriaxone* in preventing SSI for 30 days (RR= 0.89;  $p=0.724$ ; 95%CI: 0,193-3,133) with the number of SSI 12.2% vs 9.8%. Side effects included nausea, vomiting, and phlebitis was observed in the administration of *antibiotic by intravenous push* (IVP) pre-operating. *Cefazolin* have safer than *ceftriaxone* with the incidence of side effects were 9.8% vs 29.3% (RR = 0,33;  $p=0.003$ ; 95% CI: 0.076-0.895). *Cefazolin* is an antibiotic recommended by Indonesian Ministry of Health

and the Association of Obstetrics and Gynecology. This study encourages the use of *cefazolin* to prevent resistance due to *ceftriaxone* to overuse.

Keywords: prophylactic antibiotics; surgical site infection; *ceftriaxone*; *cefazolin*

## PENDAHULUAN

Bedah obstetri dan ginekologi merupakan prosedur pembedahan yang sering dilakukan di Indonesia. Prosedur bedah memiliki resiko terjadinya infeksi luka operasi (ILO) yang dikategorikan sebagai *hospital-acquired infections* (HAIs)<sup>1</sup>. prevalensi kejadian ILO pada bedah obstetri dan ginekologi di Indonesia bervariasi yaitu antara 3-19,4%<sup>2,3</sup>. Terdapat beberapa faktor risiko yang secara signifikan mempengaruhi kejadian ILO diantaranya *body mass index* ( $p=0,016$ ), *blood loss intraoperative* ( $p=0,032$ ) dan lama rawat *post operasi* ( $p=0,02$ )<sup>2,3,4</sup>.

Berdasarkan *Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection 2017*<sup>1</sup>, kejadian ILO dapat dicegah hingga 50% dengan cara pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat dan sesuai dengan strategi *evidence based*<sup>1</sup>. Pemilihan antibiotik profilaksis yang tepat dapat menurunkan angka kejadian ILO dengan mengurangi keberadaan bakteri pada daerah luka saat operasi. Akan tetapi selain memberi manfaat, antibiotik profilaksis dapat meningkatkan resiko terjadinya infeksi jamur dan resistensi antibiotik, jika cara penggunaannya tidak tepat<sup>5</sup>.

Dokter bedah cenderung menyukai penggunaan antibiotik profilaksis dengan cakupan spektrum yang lebih luas, seperti *cefoperazone*, *ceftriaxone* dan *cefotaxime* dibandingkan dengan cefalosporin generasi pertama dan kedua<sup>5</sup>. Penggunaan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis pada beberapa prosedur pembedahan tidak sesuai dengan hasil kultur dan sensitivitas eksudat luka<sup>6</sup>. Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai salah satunya adalah memicu resistensi bakteri terhadap antibiotik<sup>6</sup>. Penelitian Baron dkk<sup>7</sup> menyatakan penggunaan *ceftriaxone* secara berlebihan signifikan berhubungan erat dengan terjadinya peningkatan ESBL ( $p<0,005$ )<sup>7</sup>.

Berdasarkan pola kuman di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang Banten periode Desember 2017 - Juni 2018 di Bangsal Obstetri dan Ginekologi Wijaya Kusuma<sup>8</sup>, jenis kuman didominasi oleh bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Diplococcus Gram positif*, dan *Staphylococcus albus* dan terjadi peningkatan angka kuman *Extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) sebesar 13,2 % dibandingkan periode sebelumnya<sup>8</sup>.

*Cefazolin* menjadi pilihan antibiotik profilaksis bedah di banyak prosedur karena profilnya yang menguntungkan, biaya yang rendah dan aktivitas target terhadap mikroorganisme yang biasa ditemui selama prosedur pembedahan<sup>9</sup>. Studi-studi penelitian terbaru yang membandingkan *cefazolin* dengan antibiotik lain pada bedah obgin secara simultan jumlahnya sangat terbatas<sup>10</sup>. Studi penelitian yang membandingkan *cefazolin* dengan antibiotik lain sebagai profilaksis bedah obgin dalam mencegah ILO telah dilakukan oleh Phoolcharoen dkk<sup>11</sup> dan Jyothi dkk<sup>12</sup> menyimpulkan *cefazolin* memiliki aktivitas yang sama dengan *ceftriaxone* dan *amoxicillin clavulanate* ( $p=0,32$  dan  $p=0,51$ )<sup>11,12</sup>. Data – data tersebut diperlukan untuk mendukung rekomendasi penggunaan *cefazolin* guna mencegah resistensi antibiotik akibat penggunaan *ceftriaxone* yang berlebihan. Oleh karena itu tujuan penelitian ini yaitu untuk membandingkan luaran klinis serta keamanan *cefazolin* dan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis pada pasien yang menjalani bedah obstetri dan ginekologi di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang.

## METODE

### Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah *randomized controlled trial* (RCT) *double blind*. Penelitian melibatkan pasien bedah obstetri

dan ginekologi yang menerima antibiotik profilaksis *cefazolin* atau *ceftriaxone* sebelum prosedur pembedahan di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang. Periode penelitian Januari – Juni 2020. Penelitian telah mendapatkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dengan nomor Ethical Clearance 547/EC/KEPK/FK UNDIP/ XII/2019.

Pengamatan luaran klinis berupa efektivitas *cefazolin* dan *ceftriaxone* dalam mencegah kejadian ILO selama 30 hari pengamatan dan pengamatan luaran keamanan berupa kejadian efek samping yang diamati pada subyek penelitian setelah diberikan antibiotik secara intravena sebelum prosedur pembedahan.

### Subyek Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang menjalani prosedur pembedahan obstetri dan ginekologi di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang. Sebanyak total 82 subyek dilibatkan dalam penelitian ini. Kriteria inklusi adalah pasien dengan semua tindakan bedah obstetri dan ginekologi yang tidak beresiko tinggi, pembedahan bersifat elektif ataupun emergensi, angka leukosit pre operasi  $\leq 16.900/\text{mm}^3$ <sup>13</sup>, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Pasien yang telah mendapatkan antibiotik > 24 jam sebelum operasi, alergi terhadap obat yang diteliti, pasien yang masuk ruang ICU paska prosedur pembedahan, mempunyai riwayat penyakit infeksi seperti HIV/AIDS atau *immunocompromised* di eksklusi dari penelitian ini. Subyek dibagi menjadi dua kelompok secara randomisasi, 41 subyek diberikan *cefazolin* dan 41 subyek diberikan *ceftriaxone*.

### Metode Sampling

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *nonprobability consecutive sampling*. Penentuan subyek uji pada dua kelompok penelitian menggunakan teknik acak blok (*block randomization*) dengan rumus<sup>14</sup>.

$$n = n! / (m/2! \times m/2!).$$

Untuk menentukan besar blok, jumlah subyek harus terbagi dua sama besar, dalam penelitian ini sekuene (kode seri) pada kedua kelompok terapi adalah 6, dengan jumlah kombinasi sesuai rumus besar blok adalah  $6!/3! \times 2! = 20$ . Untuk memastikan kelompok perlakuan seimbang pada akhir setiap blok, pada penelitian ini digunakan alat bantu dadu dengan cara menjatuhkan pada tabel sekuene yang telah dibuat.

Jumlah sampel minimal 37 pasien per kelompok yang ditentukan berdasarkan rumus besar sampel uji dua proporsi<sup>15</sup>.

$$n1=n2=\left(\frac{z\alpha\sqrt{2PQ}+z\beta\sqrt{P1Q1+P2Q2}}{(P1-P2)}\right)^2$$

$n1 = n2 =$  Besar sampel tiap kelompok;  $P1 =$  Proporsi angka kejadian infeksi pada kelompok *cefazolin*;  $P2 =$  Proporsi angka kejadian infeksi pada kelompok *ceftriaxone*;  $P = \frac{1}{2} (P1 + P2)$ ;  $\alpha =$  kesalahan tipe I = 0,05;  $z\alpha = 1.96$ ;  $\beta =$  kesalahan tipe II = 0,01;  $z\beta = 2.32$   $Q = (1-P)$ .

Alokasi subyek penelitian yang diberikan *cefazolin* dan *ceftriaxone* (Gambar 1).

Selama periode bulan Januari - Juni 2020 terdapat 94 kasus bedah obsgin. Sejumlah 12 pasien dikeluarkan dalam penelitian dikarenakan beberapa sebab seperti: pasien masuk ICU, pasien demam tinggi dengan suhu  $40^{\circ} \text{C}$  *post* operasi, pasien mendapat antibiotik oral ketika pulang, pasien mendapatkan antibiotik empiris *post* operasi karena terpasang drain yang berisi cairan *post* operasi dan pasien tidak datang kembali untuk kontrol di poli rawat jalan sejumlah 6 pasien.

### Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah *case report form* (CRF). CRF berisi *check list* kriteria yang diadopsi dari *Center for Disease Control* (CDC)<sup>1</sup>, *Cinical Guideline for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery* disusun bersama oleh *American Society of Health-System Pharmacy Infectious Disease Society of America*<sup>16</sup>, *Surgical Infection Society dan Society for Healthcare epidemiology of America* tahun 2013<sup>16</sup>.

### **Observasi outcome clinic**

Pada penelitian ini luaran klinis yang diamati adalah efektivitas *cefazolin* dan *ceftriaxone* yang diberikan *single dose* secara *intravenous* (IV) pre operasi dalam mencegah terjadinya ILO. Kriteria diagnosis ILO pada penelitian ini adalah ILO insisional superfisial, yaitu infeksi yang hanya mengenai kulit atau jaringan subkutan pada daerah bekas insisi atau infeksi yang terjadi dalam 30 hari setelah pembedahan<sup>1</sup>. Pengamatan tanda-tanda ILO dimulai dari *post* operasi selama pasien di ruang perawatan sampai pasien keluar rumah sakit dan kembali untuk melakukan kontrol luka operasi di poliklinik rawat jalan. Monitoring tanda dan gejala ILO dilakukan melalui telepon secara periodik sampai dengan hari ke-30 setelah prosedur pembedahan. Penegakan diagnosis ILO *superficial incisional* dilakukan oleh dokter obsgin di poli kandungan rawat jalan pada hari ke 7 *post* rawat inap.

Dalam penelitian ini bentuk ILO yang ditemukan bervariasi mulai dari nyeri dan sakit pada luka pembedahan, luka pembedahan basah, luka kemerahan disertai darah di area pembedahan. Tidak ditemukan adanya pus dari insisi superfisial. Kejadian ILO pada penelitian ini dituangkan dalam catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT) oleh dokter obsgin.

Terjadinya ILO selain dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik profilaksis juga dipengaruhi oleh variabel lain seperti karakteristik pasien meliputi jenis operasi, usia, dan komorbid serta karakteristik pembedahan seperti *blood loss intraoperatif*, lama rawat inap, anemia, nilai albumin, waktu insisi, dan lama ketuban pecah dini (KPD). Variabel-variabel ini selanjutnya diidentifikasi, untuk mengetahui sebaran pada kedua kelompok subyek uji.

Evaluasi terhadap keamanan penggunaan obat dilakukan melalui monitoring efek samping yang diamati setelah pemberian injeksi *cefazolin* dan *ceftriaxone*. Kedua jenis antibiotik ini diberikan 30-60 menit sebelum pembedahan. Efek samping obat diamati setelah pemberian obat hingga

waktu operasi. Jenis efek samping obat berupa mual, muntah dan flebitis. Efek samping yang terjadi dilaporkan kepada dokter anestesi untuk dilakukan penanganan lebih lanjut.

### **Analisis Data**

Data subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis menggunakan *statistical package for social science* (SPSS) versi 23. Analisis data yang digunakan adalah analisis bivariat. Data karakteristik pasien dan pembedahan dianalisis menggunakan analisis *Chi-square* atau *Fisher's exact test* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan karakteristik variabel pada kedua kelompok antibiotik. Untuk mengetahui hubungan antara jenis antibiotik profilaksis sebagai variabel bebas dan insidensi ILO serta efek samping sebagai variabel tergantung digunakan uji *Fisher's-exact test*. Selanjutnya kekuatan hubungan yang membandingkan antara variabel bebas dan variabel tergantung diketahui dari nilai *relative risk* (RR) dan *p-value*. Kebermaknaan secara statistik dinilai bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Karakteristik subyek penelitian disajikan pada Tabel I meliputi prosedur operasi, umur dan komorbid. Pada Tabel II disajikan karakteristik pembedahan yang meliputi *blood loss intraoperatif*, Hb pre operatif, nilai albumin, lama rawat, transfusi darah, waktu insisi, durasi ketuban pecah dini (KPD) pada kasus obstetri. Secara keseluruhan karakteristik subyek dan karakteristik pembedahan diantara kedua kelompok terapi tidak didapatkan perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ). Dengan demikian dapat disimpulkan karakteristik yang homogen mendukung validitas penelitian.

Umur pasien pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori yaitu  $\leq 25$  tahun, 26-40 tahun dan  $> 40$  tahun. Rerata usia pada kelompok *cefazolin* dan *ceftriaxone* masing-masing 43 dan 40 tahun dengan rentang usia 17 hingga 76 tahun. Rerata usia pada sebuah studi yang membandingkan efektivitas *cefazolin* vs *amoxicillin clavulanate* pada

**Tabel I. Karakteristik Subyek Penelitian**

Karakteristik	Kelompok Uji		p
	<i>Cefazolin</i> n=41	<i>Ceftriaxone</i> n=41	
<b>Prosedur Operasi</b>			
Obstetri	33 (45,8%)	39 (54,2%)	0,044* <sup>1</sup>
Ginekologi	8 (80%)	2 (20%)	
<b>Umur (tahun)</b>			
≤ 25	11 (26,8%)	12 (29,3%)	0,523* <sup>2</sup>
26-40	22 (53,7%)	24 (58,5%)	
>40	8 (19,5%)	5 (12,2%)	
<b>Komorbid</b>			
Tidak Ada	33 (51,6%)	31 (48,4%)	0,790* <sup>1</sup>
Ada	8 (44,4%)	10 (55,6%)	

Keterangan : \*1 *Chi-square test* ; \*2 *Uji Fisher's Exact Test*

**Tabel II. Karakteristik Pembedahan**

Karakteristik	<i>Cefazolin</i>	<i>Ceftriaxone</i>	p
	n = 41	n = 41	
<b>Blood loss intraoperatif (ml)</b>			
< 500	37 (53,6%)	32 (46,4%)	0,113* <sup>2</sup>
≥ 500	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
<b>Lama Rawat ( hari)</b>			
< 5	33 (50%)	33 (50%)	1,0* <sup>1</sup>
≥ 5	8 (50%)	8 (50%)	
<b>Hb Pre (g/dl)</b>			
≤ 10	14 (50%)	14 (50%)	0,592* <sup>2</sup>
> 10	27 (50%)	27 (50%)	
<b>Nilai Albumin</b>			
< 2,5	3 (50%)	3 (50%)	0,662* <sup>2</sup>
≥ 2,5	38 (50%)	38 (50%)	
<b>Transfusi Darah</b>			
Tidak Ada	26 (46,4%)	30 (53,6%)	0,476* <sup>1</sup>
Ada	15 (57,9%)	11 (42,3%)	
<b>Waktu Insisi (menit)</b>			
≥ 30	29 (50,9%)	28 (49,1%)	1,0* <sup>1</sup>
< 30	12 (48,0%)	13 (52,0%)	
<b>Lama KPD (jam)</b>			
≤ 8	3 (100%)	0 (0%)	0,238* <sup>2</sup>
> 8	3 (50%)	3 (50%)	

Keterangan : \*1 *Chi-square* ; \*2 *Uji Fisher's Exact Test* ; KPD ; Ketuban Pecah Dini.

prosedur obsgin 43,2 tahun vs 47,6 tahun<sup>12</sup>. Studi yang dilakukan di Amerika Serikat, menunjukkan terjadi peningkatan kejadian

ILO 1,1% per tahun dengan usia kisaran 8-65 tahun dan 1,2% pada usia diatas 65 tahun<sup>17</sup>. Pasien dengan usia > 40 tahun memiliki factor



risiko terkena ILO 2,95 kali lebih besar dibandingkan dengan usia 25-40 tahun pada bedah obstetri dan ginekologi<sup>4</sup> ILO dapat terjadi pada semua kategori usia dan insidensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Kelompok pasien usia lanjut dipertimbangkan sebagai faktor risiko terhadap kejadian ILO dikarenakan adanya penyakit penyerta, gangguan aktivitas harian dasar, kerapuhan, adanya gangguan kognitif, penggunaan obat lebih dari satu, status nutrisi, penurunan fungsi imun dan tipe tempat tinggal (*nursing home*)<sup>17</sup>. Menurut Anderson dkk<sup>18</sup> hubungan antara usia dengan peningkatan risiko ILO kemungkinan lebih disebabkan oleh komorbid atau *immunosenescence*<sup>18</sup> Pada penelitian ini rentang umur yang mengalami ILO pada kelompok cefazolin adalah 31 hingga 76 tahun sedangkan pada kelompok ceftriaxone adalah 27 hingga 57 tahun.

Komorbid adalah riwayat penyakit pasien yang diderita sebelum masuk rumah sakit, komorbid yang paling dominan pada penelitian ini yaitu *cardiovascular disease* (*Coronary Artery disease* (CAD), *Chronic Heart Failure* (CHF), *Hypertensive Heart Disease* (HHD), anemia, asma dan *bronchopneumoni*. Sebanyak 4 pasien dalam penelitian ini mengalami ILO dengan komorbid diantaranya 2 pasien anemia dengan kadar Hb pre operasi < 10 g/dL dan sisanya masuk rumah sakit dengan riwayat HHD. Penelitian Pathak dkk<sup>4</sup> dan Chairani dkk<sup>2</sup> menyebutkan insidensi ILO terjadi pada pasien dengan komorbid diantaranya obesitas, diabetes, anemia, gizi yang buruk, hipertensi, CAD dan pneumonia<sup>4,2</sup>. Sebanyak 71 (69,6%) pasien dengan komorbid mengalami ILO sebesar 10 (100%) ( $p=0,003$ )<sup>2</sup>. Sebanyak 239 pasien yang menjalani *C-section* di RS India, 22 (9%) diantaranya memiliki komorbid serta secara signifikan berpengaruh terhadap insidensi ILO sebesar 5,76 kali dibanding tanpa komorbid ( $p=0,001$ )<sup>4</sup>. Mamo dkk<sup>19</sup> menyebutkan bahwa risiko ILO akan lebih tinggi pada pasien yang memiliki komorbid. Hal ini disebabkan pasien tersebut

memerlukan metabolisme ekstra sehingga dapat mengurangi kebutuhan oksigen dan nutrisi pada penyembuhan luka<sup>19</sup>.

Pada penelitian ini rerata *blood loss intraoperative* dengan volume  $\geq 500$  mL pada kelompok *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone* yaitu 30,8% vs 69,2% dan rerata volume darah kedua kelompok adalah 308,05 mL vs 269,02 mL. Sebuah studi yang dilakukan terhadap 320 pasien dengan prosedur ginekologi di RS Bangkok, rerata *blood loss intraoperative* pada kelompok *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone* ( $300 \text{ mL} \pm 50-1100 \text{ mL}$  vs  $300 \text{ mL} \pm 50-2300 \text{ mL}$ )<sup>11</sup>. *Blood loss intraoperative* merupakan variabel pembedahan yang harus di monitoring selama prosedur pembedahan guna memastikan serum dan konsentrasi antibiotik jaringan tetap adekuat<sup>16</sup>. Beberapa literatur menyebutkan volume *blood loss intraoperative* > 1500 mL berisiko terjadinya ILO<sup>16,20</sup> oleh karenanya volume darah > 1500 mL direkomendasikan pemberian dosis ulangan *intraoperative* untuk mencegah ILO<sup>16,20</sup>. Semua prosedur pembedahan dengan volume *blood loss* > 1500 mL disarankan untuk mengganti volume darah yang hilang dengan transfusi darah<sup>18</sup>. Namun, belum ada dasar ilmiah untuk menahan produk darah yang dibutuhkan oleh pasien dalam rangka menurunkan risiko ILO insisional atau organ/space.

Transfusi darah perioperatif pada kedua kelompok dalam penelitian ini adalah 57,9% vs 42,3 %. Studi Pathak dkk<sup>4</sup> dan Chairani dkk<sup>2</sup> transfusi darah perioperatif pada prosedur obsgin sebesar 21,48% dan 38,2%<sup>4,2</sup>. Menurut pedoman dari SHEA/IDSA dalam *Strategies to Prevent Surgical Site Infection in Acute Care Hospitals*<sup>18</sup>, transfusi darah dapat meningkatkan risiko terjadinya ILO dengan cara menurunkan fungsi makrofag<sup>18</sup>. *Blood loss* >1500 mL dan setelah menerima transfusi darah kemungkinan menggambarkan adanya kondisi anemia yang parah sehingga kapasitas sel darah merah dalam membawa oksigen yang mengantarkan ke jaringan menurun, adanya potensi kontaminasi, serta transfusi yang berhubungan dengan immunomodulasi

pada kondisi *critical ill*.<sup>4</sup>

Waktu insisi pada penelitian ini adalah selisih waktu mulai sayatan pembedahan dengan waktu diberikan antibiotik profilaksis sebelum operasi secara intravena. Waktu insisi <30 menit pada kedua kelompok antibiotik pada penelitian ini adalah 48,0% vs 52,0% dan ≥30 menit adalah 28,0 % vs 13,0 %, beberapa penelitian pada perosedur bedah obsgin memberikan informasi yang bervariasi yaitu waktu insisi 30-60 menit sebesar 78%-90% dan < 30 menit atau > 60menit sebesar 12,0-29,3%<sup>2,3</sup>. Berdasarkan rekomendasi IDSA (*Infection Disease Society of America*)<sup>18</sup>, pemberian antibiotik profilaksis sebaiknya diberikan pada rentang 30-60 menit sebelum insisi dan diberikan dengan interval yang sesuai dengan waktu paruhnya<sup>18</sup>. Pemberian antibiotik profilaksis yang terlalu dini (<30 menit) akan menurunkan konsentrasi efektif antibiotik dalam jaringan dan meningkatkan risiko ILO<sup>16</sup>.

Pada penelitian ini sejumlah 9 kasus bedah obstetri dengan KPD durasi ≤ 8 jam dibandingkan > 8 jam pada kelompok *cefazolin vs ceftriaxone* yaitu 100% vs 0 % dan 50% vs 50 % serta probabilitas insidensi ILO dengan KPD > 8 jam dibandingkan < 8 jam adalah 0,09 kali ( $p=0,03$ ). Sebuah studi yang di lakukan terhadap 447 di RS Qatar, kasus prosedur *C-Section* dengan KPD ≤ 8 jam dibandingkan > 8 jam dengan proporsi kejadian sebesar 47,7 % vs 45,9 % dan 9,3 % vs 5,6% serta probabilitas insidensi ILO > 8 jam sebesar 0,3 kali dibandingkan ≤ 8 jam<sup>21</sup>. Faktor yang paling sering dikaitkan dengan morbiditas infeksius pada persalinan dengan bedah *C-section* adalah persalinan yang lama dengan ketuban pecah dini (KPD). Persalinan dengan KPD > 8 jam adalah persalinan dengan risiko tinggi<sup>16,21</sup>. KPD adalah pecahnya membran korioamniotik utuh yang berfungsi sebagai pelindung melawan infeksi bakteri saat kontraksi selama persalinan. Pecahnya membran membuat permukaan rahim terkontaminasi bakteri<sup>16</sup>. Kejadian KPD pada prosedur obstetri dengan durasi lebih dari 8 jam meningkatkan risiko endometriosis yang akan mengakibatkan terjadinya ILO<sup>16</sup>.

Pada penelitian, sebesar 16 pasien (19,51%) menjalani perawatan *post operasi* > 5 hari dan sisanya menjalani perawatan *post operasi* < 5 hari. Probabilitas Insidensi ILO pada pasien yang menjalani perawatan > 5 hari pada penelitian ini sebesar 12,6 kali dibandingkan < 5 hari. sebuah studi di RS India sebanyak 1173 pasien bedah obsgin dengan durasi rawat inap 7-14 hari yaitu 36,10% dengan insidensi ILO sebesar 9,6 % (RR: 2,34;  $p=0,001$ ; 95%CI:1.43-3,82) dan durasi rawat > 14 hari yaitu 7,3 % dengan insidensi ILO sebesar 25,5% ( RR:7,51;  $p=0,003$ ; 95%CI:4,07-13,84)<sup>4</sup>. Durasi rawat inap yang lama akan meningkatkan risiko kontaminasi bakteri dan menurunkan daya tahan tubuh sehingga pasien lebih mudah terkena ILO<sup>4</sup>.

#### **Luaran klinis *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone***

Kriteria infeksi yang digunakan pada penelitian ini berupa kejadian ILO. *Center for Disease Control (CDC)*<sup>1</sup> menyatakan bahwa infeksi luka operasi ditandai dengan panas, kemerahan, nyeri dan pembengkakan, drainase purulen dari insisi superfisial, tanda-tanda sistemik demam atau peningkatan jumlah leukosit, serta didapatkan organisme yang terisolasi dari kultur yang diperoleh dari jaringan atau cairan insisi superfisial. Infeksi luka operasi ditegakkan bila didapatkan minimal satu dari gejala tersebut<sup>1</sup>.

Pengamatan terhadap ILO yang ditemukan pada saat kontrol di poli kandungan ditemukan adanya darah di sekitar kulit area pembedahan namun darah tidak ditemukan di area *hecting* (jahitan). Insidensi ILO pada pasien bedah obstetri dan ginekologi di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang periode bulan Januari - Juni 2020 disajikan pada Tabel III. Dalam penelitian ini, tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara *cefazolin* dan *ceftriaxone* terhadap kejadian ILO (12,2% vs 9,8%) (RR= 0,89;  $p=0,724$ ; 95%CI: 0,193-3,133). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya dimana *cefazolin single dose pre operasi* mempunyai efektivitas yang sama dalam mencegah ILO

**Tabel III. Insidensi ILO pada Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi di RSUD dr.Dradjat Prawiranegara Serang periode bulan Januari-Juni 2020**

Kelompok	ILO		P *	RR
	Tidak ILO n (%)	ILO n (%)		95% CI
<i>Cefazolin</i>	36(87,8%)	5(12,2%)	0,724	0,89 (0,193-3,133)
<i>Ceftriaxone</i>	37(90,2%)	4(9,8%)		

dibandingkan dengan antibiotik golongan beta laktam seperti *ceftriaxone* dan *amoxicillin clavulanate* pada pasien bedah obsgin<sup>11,12</sup>. Pada bedah ginekologi Insidensi ILO pada kelompok *cefazolin* dibandingkan *amoxicillin clavulanate* yaitu 0 % vs 5,5 % ( $p=1,0$ ) sedangkan kelompok *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone* yaitu 3,8 % vs 1,9 % ( $p=0,32$ )<sup>12,11</sup> insidensi ILO pada prosedur bedah C-section kelompok *cefazolin* vs *amoxicillin clavulanate* sebesar 2,9 % vs 2 % ( $p=0,82$ )<sup>12</sup>.

*Ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis pada bedah obsgin tidak tepat karena kurang aktif terhadap *Staphylococci* dibandingkan dengan *cefazolin* yang memiliki aktivitas lebih baik terhadap mikroorganisme yang sering diisolasi pada luka operasi dan penggunaan *ceftriaxone* untuk profilaksis mendorong munculnya organisme resisten<sup>6</sup>. *Cefazolin* menjadi pilihan antibiotik profilaksis bedah di banyak prosedur karena profilnya yang menguntungkan, biaya yang rendah dan aktivitas target terhadap mikroorganisme yang biasa ditemui selama prosedur pembedahan<sup>9</sup>. *Cefazolin* lebih efektif dibanding dengan *teicoplanin* karena efektif terhadap *Staphylococcus aureus* yang paling sering diisolasi pada luka yang terinfeksi<sup>22</sup>.

Penggunaan *cephalosporin* generasi pertama (*cefazolin*) sebagai profilaksis bedah obsgin telah di rekomendasikan oleh Kementerian Kesehatan RI<sup>20</sup> dan Persatuan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)<sup>23</sup> berdasarkan kemanjurannya, spektrum aktivitasnya terhadap bakteri penyebab ILO<sup>20,23</sup>. Pilihan antibiotik selain *cefazolin* apabila pasien mengalami alergi terhadap golongan *cephalosporin* adalah golongan *penicillin* spektrum luas seperti amoksisilin-sulbaktam dan apabila

dicurigai pada kasus tertentu adanya bakteri anaerob bisa dikombinasikan dengan metronidazol<sup>20,23</sup>

#### **Luaran keamanan *cefazolin* dibandingkan *ceftriaxone***

Parameter luaran keamanan pada penelitian ini adalah kejadian efek samping setelah pemberian antibiotik sebelum operasi. Pada penelitian ini kedua antibiotik dilarutkan dalam *aqua* pro injeksi 5-10 mL dan diinjeksikan pada pasien dengan kecepatan < 5 menit secara IV *push* (IVP) dan IV *piggyback* (IVPB). Rute pemberian pada kedua kelompok uji disajikan pada tabel IV. Sebanyak 4 subyek (9,8%) dari kelompok *cefazolin* dengan rute pemberian IVP dan 12 subyek (29,3%) pada kelompok *ceftriaxone* mengalami efek samping. Total insidensi efek samping pada rute pemberian antibiotik secara IVP sebesar 16 subyek dan tidak terdapat efek samping pada rute pemberian secara IVPB. Insidensi efek samping pada kedua kelompok terapi disajikan pada tabel IV.

Manifestasi klinis insidensi efek samping pada penelitian ini sebanyak 4 subyek dari kelompok *cefazolin* dengan dosis 1-2 gram mengalami efek samping mual, muntah serta tidak ditemukan keluhan flebitis. Sebanyak 12 subyek pada kelompok *ceftriaxone* dengan dosis 1-2 gram ditemukan efek samping berupa kejadian mual, muntah serta keluhan flebitis. Dari 12 subyek pada kelompok *ceftriaxone* yang mengalami efek samping mual muntah terdapat 8 subyek (66,67%) diantaranya mengeluhkan flebitis. Manifestasi klinik insidensi efek samping pada dua kelompok uji disajikan pada tabel V.

**Tabel IV. Insidensi Efek Samping *Cefazolin* Dan *Ceftriaxone* pada Pasien Bedah Obstetri Dan Ginekologi Periode Januari – Juni 2020 Di RSUD Dr. Dradjat Prawiranegara Serang**

Variabel	Efek Samping		P	RR 95% CI
	Tidak Ada	Ada		
<b>Antibiotik</b>				
<i>Cefazolin</i>	37 (90.2%)	4 (9.8%)	0,033	0,33 (0,076 – 0,895)
<i>Ceftriaxone</i>	29 (70.7%)	12 (29.3%)		
<b>Rute Pemberian</b>				
i.v. Push < 5 menit	0 (0%)	16 (100%)	0,000	–
i.v. Piggyback > 5 menit	66 (100%)	0 (0%)		
<b>Dosis</b>				
1 gr	9 (75%)	3 (25%)	0,605	1,03 (0,347 – 6,160)
2 gr	57 (81,4%)	13 (18,6%)		

**Tabel V. Manifestasi Klinis Insidensi Efek Samping *Cefazolin* dan *Ceftriaxone* pada Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi Periode Januari – Juni 2020 Di RSUD dr. Dradjat Prawiranegara Serang**

Antibiotik	Manifestasi Klinis	n %
		n = 4
<i>Cefazolin</i> 1 -2 gr	Mual muntah	4 (100%)
		n = 12
<i>Ceftriaxone</i> 1-2 gr	Mual muntah	4 (33,3%)
<i>Ceftriaxone</i> 1 -2 gr	Mual muntah dan flebitis	8 (66,67%)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa insidensi efek samping yang terjadi pada kedua kelompok terdapat perbedaan yang bermakna ( $p=0,003$ ) dengan probabilitas insidensi efek samping *ceftriaxone* sebesar 0,33 kali dibandingkan *cefazolin*. *Cefazolin* memiliki tingkat keamanan yang lebih baik dibanding *ceftriaxone* dengan jumlah insidensi efek samping sebesar 9,8% vs 29,3%.

Sejalan dengan penelitian ini, penelitian yang dilakukan oleh Mars dkk<sup>24</sup> dengan tujuan membandingkan keamanan beta laktam secara IVP sebagai alternatif dikarenakan kekurangan persediaan pelarut volume kecil seperti kemasan *piggyback* (50-100 mL) di rumah sakit, sebanyak total 1000 pasien, 10 (1%) mengalami efek samping flebitis dan eosinofilia karena pemberian *ceftriaxone* secara IVP dengan durasi < 5 menit<sup>24</sup>. Sebanyak 6 pasien mengalami efek

samping yang spesifik terkait pemberian *ceftriaxone* 2 gram secara IVP dengan kecepatan < 5 menit dikaitkan dengan palpitasi, takikardia dan flebitis grade 2<sup>25</sup>. *Ceftriaxone* secara IVP dengan kecepatan 2 - 4 menit juga telah dilaporkan terjadinya peningkatan pseudolitiasis bilier pada anak dan pembentukan endapan kalsium pada pemberian bersama dengan larutan yang mengandung kalsium menyebabkan kardiopulmoner yang mengancam jiwa<sup>26</sup>. Studi retrospektif yang menganalisis 113 kasus *adverse drug reaction* dengan melibatkan 17 jenis antibiotik beta laktam secara IVP diantaranya proporsi *ceftriaxone* 32 pasien (28,3 %) dan *cefazolin* 7 pasien (6,19%). Manifestasi klinis yang dilaporkan berupa kerusakan kulit (flebitis, edema, rash dan pruritis) 62,83 %, aritmia 13,27 % dan digestive system (*nausea, vomiting, diare*) 7,96 %<sup>27</sup>.

*Ceftriaxone* di laporkan dominan menyebabkan efek samping flebitis, kerusakan sistem saraf dan sistem gastrointestinal, namun proporsi *ceftriaxone* tidak disebutkan secara rinci<sup>27</sup>. Keamanan penggunaan *cefazolin* secara IVP dan IVPB didukung dalam studi observasional prospektif yang terdiri dari 240 subyek dewasa dengan prosedur bedah ortopedi, tidak ada perbedaan dalam tingkat flebitis pada subyek yang menerima *cefazolin* IVPB lebih dari 30 menit dibandingkan dengan IVP selama 3 - 5 menit (3,4% vs 3,3%;  $p>0,05$ )<sup>28</sup>. *Cefazolin* sebagai antibiotik profilaksis yang direkomendasikan di sebagian besar prosedur pembedahan memiliki keamanan lebih baik dengan jumlah kejadian flebitis dan *adverse event* lainnya lebih rendah dibandingkan *ceftriaxone*, *ceftazidim* dan *cefepime* ( $p=0,007$ )<sup>24</sup>.

Pemberian antibiotik golongan *cephalosporin* secara IV *push* yang disetujui *food and drug administration* (FDA) diantaranya adalah *cefazolin*, *cefotaxime*, *cefotetan*, *ceftazidime* dan *cefuroxime*. Meskipun *ceftriaxone* dan *cefepime* tidak disetujui pada rute pemberian secara IV *push* namun dengan rute tersebut masih dapat diberikan<sup>25,29</sup>. Untuk kebanyakan prosedur pembedahan, *cefazolin* adalah obat pilihan sebagai profilaksis bedah karena merupakan agen antimikroba yang paling banyak dipelajari dengan kemanjuran yang telah terbukti, keamanan yang memadai, dan biaya yang rendah<sup>16</sup>. Profil farmakokinetik *cefazolin* memungkinkan durasi tindakan bedah yang diinginkan dan memiliki spektrum aktivitas melawan organisme yang biasa ditemui dalam pembedahan<sup>16</sup>.

Dari banyak faktor yang menyebabkan flebitis, osmolaritas dan kecepatan rute pemberian berpengaruh terhadap *adverse event*. Pemberian obat dengan osmolaritas > 900 mOsm/L melalui vena perifer dianggap menempatkan pasien pada risiko lebih tinggi untuk terjadinya flebitis<sup>24</sup>, namun penelitian Gandhi dan Elshaboury<sup>30</sup> yang melakukan pengujian osmolaritas dari berbagai beta laktam yang dilarutkan dalam 10 mL natrium klorida 0,9 % didapatkan konsentrasi

*ceftriaxone* 1 gram dalam 10 mL NaCl 0,9% adalah 658 mOsm/L dan *cefepime* 1 gram dalam 10 mL NaCl 0,9% adalah 1.040 mOsm/L, meskipun *cefepime* memiliki osmolaritas yang tinggi namun pada konsentrasi ini flebitis tidak terjadi dan menyimpulkan bahwasanya durasi < 5 menit yang menyebabkan terjadinya efek samping<sup>30</sup>. Penggunaan *ceftriaxone* yang luas secara klinis, efek samping yang terjadi juga secara bertahap meningkat<sup>27</sup>. *Ceftriaxone* adalah golongan sefalosporin yang tidak memiliki imunogenitas dan tidak menyebabkan alergi, tetapi pengotor polimernya yang tinggi merupakan alergen utama<sup>27</sup>. Polimer yang tinggi terdegradasi didalam tubuh dan bereaksi secara permanen dengan protein, peptida dan pembawa makromolekul lainnya di dalam tubuh sehingga terjadi reaksi antigen-antibodi yang menyebabkan flebitis dibandingkan sefalosporin lainnya<sup>27</sup>.

Data mengenai efektivitas dan keamanan *ceftriaxone* dibandingkan *cefazolin* dalam penelitian ini dapat membantu klinisi dalam memilih antibiotik profilaksis sesuai panduan. Data tersebut sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas dari suatu prosedur pembedahan, mencegah ILO dan mencegah resistensi antibiotik. Data ini juga membantu Apoteker dalam melakukan evaluasi penggunaan obat sesuai dengan Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit yang telah diatur dalam Permenkes RI Nomor 72 Tahun 2016<sup>31</sup>. Namun demikian penelitian ini memiliki kelemahan yaitu monitoring efek samping obat pada kedua kelompok antibiotik tidak menggunakan algoritma naranjo sehingga menimbulkan interpretasi yang berbeda antara apoteker klinis dan perawat bangsal bedah dalam penilaian kondisi klinis serta keluhan pasien terkait efek samping obat.

## KESIMPULAN

*Cefazolin* memiliki efektivitas yang sama dengan *ceftriaxone* sebagai antibiotik profilaksis dalam mencegah kejadian ILO. *Cefazolin* juga memiliki keamanan yang lebih

baik dibandingkan *ceftriaxone*. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi bedah obsgin dalam menggunakan antibiotik profilaksis secara rasional untuk mencegah timbulnya resistensi dalam praktik rutin di rumah sakit.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Torres B, I S, Umscheid craig. A. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791.
2. Chairani F, Puspitasari I, Asdie RH. Insidensi dan Faktor Risiko Infeksi Luka Operasi pada Bedah Obstetri dan Ginekologi di Rumah Sakit. *J Manaj dan Pelayanan Farm Univ Gajah Mada.* 2019;9(4):274-283  
<https://jurnal.ugm.ac.id/jmpf/article/view/48024>.
3. Sumarningsih P, Yasin MN, Asdie HR. Effect of Risk Factors on the Occurrence of SSI in Patients with Obstetrics and Gynecology Surgery at Dr. RSUP Sardjito Yogyakarta. *Maj farmasetik.* 2020;16(1):43-49.
4. Pathak A, Mahadik K, Swami MB, et al. Incidence And Risk Factors For Surgical Site Infections In Obstetric And Gynecological Surgeries From A Teaching Hospital In Rural India. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:1-8.
5. Oh AL, Goh LM, Abdullah N, et al. Original Article Antibiotic usage in surgical prophylaxis: a prospective surveillance of surgical wards at a tertiary hospital in Malaysia. *J infect Ctries.* 2014;8.
6. Alfouzan W, Fadhli M, Abdo N, Alali W, Dhar R. Surgical site infection following cesarean section in a general hospital in Kuwait: trends and risk factors. *Epidemiol Infect.* 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597580/>
7. Baron S, Jouy E, Larvor E, Eono F, Bougeard S. Impact of Third-Generation-Cephalosporin Administration in Hatcheries on Fecal *Escherichia coli* Antimicrobial Resistance in. 2014;58(9):5428-5434. <https://aac.asm.org/content/58/9/5428>
8. PPRA. Pedoman Penggunaan Antimikroba Profilaksis dan Terapi. In: *RSUD Dr. Dradjat Prawiranegara Serang.* ; 2018.
9. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? *Obes Surg.* 2019;29 (1):159-165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267229/>
10. Pop-vicas A, Mls SJ, Safdar N. Cefazolin as surgical antimicrobial prophylaxis in hysterectomy : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018:1-8.
11. Phoolcharoen N, Nilgate S, Rattanapuntamane O. A randomized controlled trial comparing ceftriaxone with cefazolin for antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119(1):11-13.
12. Jyothi S, M VN, Pratap K, Asha K. Antibiotic prophylaxis for hysterectomy and cesarean section: Amoxicillin-clavulanic acid versus cefazolin. *J Obs Gynecol India.* 2010;60(5):419-423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394618/>
13. James D, Steer P, Weiner C, Crowther C. Studies: A Reference Table for Clinicians To the Editor: In Reply: *ACOG Pract Bull Clin Manag Guidel Obstet.* 2010:868. [https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2010/04000/Pregnancy\\_and\\_Laboratory\\_Studies\\_\\_A\\_Reference.35.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2010/04000/Pregnancy_and_Laboratory_Studies__A_Reference.35.aspx)

14. Sastroasmoro Sudigdo, Ismael Sofyan. Dalam : Sastroasmoro, Sudigdo dan. In: *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.*; 2011:384-385. <https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpa.c.aspx?id=1111569>
15. Dahlan S. . Besar Sampel dan Cara Pengambilan sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan seri 2 edisi 4. In: *Besar Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel Dalam Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan.*; 2016:105. <https://opac.perpusnas.go.id/DetailOpa.c.aspx?id=699349>
16. Bratzler DW, Delinger P., Olsen KM, Peri TM. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *ASHP Rep.* 2013;70:195-283.
17. Shenoy D, Nalluri K, Manasa C, Reddy P, Srinivasan R. Journal of Drug Delivery and Therapeutics A study on evaluation of risk factors and antimicrobial prophylaxis in the prevention of surgical site infection. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9:159-166. <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/2477>
18. Anderson JD, Sexton JD. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. *Up to Date.* 2018;1-35:90. <https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-prophylaxis-for-prevention-of-surgical-site-infection-in-adults>
19. Mamo T, Abebe TW, Chichiabellu TY, Anjulo AA. Risk factors for surgical site infections in obstetrics : a retrospective study in an Ethiopian referral hospital. *Patient Saf Surg.* 2017;11:24:1-9.
20. Kemenkes RI. Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011. <http://iai.id/library/pelayanan/permenkes-no-2406-thn-2016-ttg-pedoman-umum-penggunaan-antibiotik>
21. AL Jama EF. Risk factors for wound infection after lower segment cesarean section. *Qatar Med J.* 2012;2012(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003037/>
22. Allen J, David M, Veerman JL. Systematic review of the cost-effectiveness of preoperative antibiotic prophylaxis in reducing surgical-site infection. *BJS Open.* 2018;(Cdc).
23. POGI. Perkumpulan Obstetri Dan Ginekologi Indonesia Indonesian Society Of Obstetrics And Gynecology. *Perkumpulan Obstet Ginekol Indones.* 2013. <https://pogi.or.id/publish/>
24. Marsh K, Ahmed N, Decano A, Pung S, Jie X. Safety of intravenous push administration of beta-lactams within a healthcare system. *Am J Heal Pharm.* 2020;77(9):8-11.
25. Spencer S, Ipema H, Hartke P, et al. Intravenous Push Administration of Antibiotics : Literature and Considerations. *SAGE.* 2018;53 (3)(Mc 886).
26. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous Ceftriaxone and Calcium in the Neonate : Assessing the Risk for Cardiopulmonary. *J Pediatr.* 2020;123(4).
27. Lu J, Cai C, GU Y, Tang Y. Analysis On 113 Cases Of Adverse Reactions Caused By B-Lactam Antibiotics. *Tradit Complement Altern Med.* 2013;10:83-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794396/>
28. Biggar C, Nichols C. Comparison of Postinfusion Phlebitis in Intravenous Push Versus Intravenous Piggyback Cefazolin. *Art Sci Infus Nurs Art Sci Infus Nurs.* 2012:384-388.
29. Mclaughlin JM, Scott RA, Koenig SL, Mueller SW. Intravenous Push Cephalosporin Antibiotics in the Emergency Department. *Adv J.* 2017;39(4):295-299.
30. Gandhi R., Elshaboury SN. I.V. push administration of medications reconstituted with 0.9% sodium chloride injection. *Am J Heal Pharm.* 2018;75(12):851-852.

31. Kemenkes RI. Standar pelayanan kefarmasian di Rumah sakit Peraturan menteri kesehatan RI no 72 tahun 2016. *Standar pelayanan kefarmasian di Rumah sakit*. 2016; (72): 2016. <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/114491/permenkes-no-72-tahun-2016>



## Kajian Adverse Drug Reactions Terkait Interaksi Obat di Bangsal Rawat Inap Rumah Sakit Akademik UGM

*Study on Adverse Drug Reactions Related to Drug Interactions on Medical Ward Teaching Hospital UGM*

Fivy Kurniawati<sup>1\*</sup>, Nanang Munif Yasin<sup>1</sup>, Amila Dina<sup>2</sup>, Sanses Atana<sup>2</sup>, Sarah Nabila Hakim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>. Program Sarjana Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Submitted: 29-09-2020

Revised: 23-10-2020

Accepted: 30-12-2020

Korespondensi : Fivy Kurniawati : Email : fivy\_k@ugm.ac.id

### ABSTRAK

*Adverse Drug Reactions* (ADRs) merupakan salah satu penyebab pasien harus memperpanjang lama rawat inap dan interaksi obat termasuk salah satu penyebab terjadinya ADRs. ADR terkait interaksi obat menjadi permasalahan klinis sehingga membutuhkan pencegahan yang tepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensial interaksi obat dan mengidentifikasi *Adverse Drug Reactions* (ADRs) terkait interaksi obat pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan pengambilan data secara retrospektif melalui rekam medis pasien periode Januari-Juni 2018. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang mendapatkan terapi obat dua atau lebih secara bersamaan dan dirawat di bangsal rawat inap Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara deskriptif. Interaksi obat dianalisis menggunakan *Drug Interaction Facts* 2012 dan Stockley. ADRs dianalisis dengan mengamati efek yang terdokumentasi pada pasien akibat interaksi obat yang tercantum dalam literatur. Kejadian interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien rawat inap RS Akademik UGM periode Januari-Juni 2018 yaitu sebanyak 115 dari 362 pasien (31,8%) dengan jumlah kejadian interaksi sebanyak 182 interaksi obat. Jenis interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi moderate sejumlah 115 interaksi (63,2%), dan mekanisme interaksi terbanyak yaitu *unknown* (54,4%). Aktual ADRs yang terjadi akibat interaksi obat adalah 3,3% yakni 2 kejadian pada pasien pediatri dan 4 kejadian pada pasien geriatri. Penelitian ini dapat menjadi sumber informasi mengenai interaksi obat dan ADRs serta panduan bagi apoteker dan tenaga kesehatan dalam pemilihan pengobatan yang tepat.

Kata kunci: ADRs; interaksi obat; pasien rawat inap; rumah sakit

### ABSTRACT

*Adverse Drug Reactions* (ADRs) is one of the causes of patient's prolonged length of stay in the hospital and drug interactions can be included as one of the causes of the cause of ADRs. ADR related to drug interactions is a clinical problem that requires proper prevention. This study aimed to identify potential drug interactions also identify adverse drug reactions (ADRs) related to drug interactions in hospitalized patients at Universitas Gadjah Mada Teaching Hospital. This cross-sectional study used retrospective data collection through patient's medical records from January to June 2018. Patients included in this study were all patients who received therapy more than two kind of drugs simultaneously treated in hospital wards of Universitas Gadjah Mada Teaching Hospital, Yogyakarta, Indonesia. The data collected were then analyzed descriptively. Drug interactions were analyzed using *Drug Interaction Facts* 2012 and Stockley. ADRs were analyzed by monitoring documented effects of patients with potential drug interaction. There were 115 of 362 patients (31.8%) with potential drug interactions. The total numbers of potential interactions that occur were 182 interactions. The most potential type of interaction was the interaction with moderate severity, with 115 interactions (63.2%). The majority of drug interactions occur through unknown mechanisms (54.4%). Actual ADR occurs in 3.3% patients who were 2 pediatric patients and 4 geriatric patients. This study can be a reference for drug interactions and ADRs as well as guide for pharmacist and healthcare in providing the right medication.

Keywords: ADRs; drug interactions; inpatients; hospital

## PENDAHULUAN

*Adverse Drug Reactions* (ADR) adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan, tidak diinginkan, dan terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologik.<sup>1</sup> Kejadian ADRs menyebabkan 5% admisi rumah sakit, 28% gawat darurat, dan 5% kematian di rumah sakit.<sup>2</sup> Kerentanan seseorang terhadap ADR tergantung pada usia, kehamilan, jenis kelamin, status penyakit, dan polifarmasi.<sup>3</sup>

Salah satu penyebab dari kejadian *Adverse Drug Reactions* adalah interaksi obat.<sup>4</sup> Beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa sebanyak 4,62%<sup>5</sup> dan 8,7%<sup>6</sup> pasien dengan potensial interaksi obat mengalami ADRs, bahkan lebih dari 20%.<sup>2</sup> Kematian yang disebabkan oleh ADR akibat interaksi obat lebih dari 100.000 tiap tahun.<sup>7</sup> Tenaga kesehatan sering tidak menyadari risiko klinis kombinasi obat tertentu.<sup>5</sup>

Kasus kegagalan terapi yang dapat dicegah akibat interaksi obat di dunia masih cukup tinggi.<sup>8</sup> Berdasarkan WHO *Global Individual Case Safety Report database*, selama periode 20 tahun ditemukan 3766 kasus yang dilaporkan berhubungan dengan interaksi obat.<sup>5, 9</sup> Di Amerika Serikat, sekitar 195.000 pasien rawat inap mengalami interaksi obat tiap tahunnya. Di Meksiko sebanyak 5,6% hingga 63% masalah terkait pengobatan disebabkan oleh interaksi obat.<sup>10, 11</sup> Dari pemeriksaan pasien rawat inap pada 2011, 49% berhubungan dengan  $\geq 1$  potensi interaksi obat – obat.<sup>12</sup> Angka kejadian interaksi obat di Indonesia belum diperoleh angka pasti karena dokumentasi interaksi obat belum berjalan optimal sehingga pengkajian interaksi obat belum bisa dilakukan secara menyeluruh.<sup>13</sup> Salah satunya, pada pasien rawat inap pediatri di suatu rumah sakit di wilayah Kalimantan Selatan menunjukkan sebanyak 26,34% resep mengalami interaksi obat.<sup>14</sup> Sementara studi epidemiologi di salah satu rumah sakit Semarang menunjukkan bahwa satu pertiga pasien mengalami polifarmasi dan 15% diantaranya mengalami interaksi obat yang berbahaya, yaitu sebanyak 62% mengalami

satu kejadian interaksi obat, sementara 38% lainnya mengalami dua atau lebih kejadian interaksi.<sup>11</sup> Dalam prakteknya, interaksi obat merupakan hal yang biasa ditemukan pada penggunaan kombinasi obat. Tidak semua interaksi obat pasti terjadi pada pasien (interaksi obat – obat potensial), namun identifikasi terhadap interaksi obat dibutuhkan karena dapat meningkatkan resiko terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan atau *adverse drug reactions*, menurunkan efikasi terapi, dan terjadinya toksisitas.<sup>15</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kejadian interaksi obat, jenis dan mekanisme interaksi obat, dan kejadian ADRs terkait interaksi obat pada terapi pasien rawat inap Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional*. Data dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medis pasien lalu dianalisis secara deskriptif. Tempat pengambilan sampel berada di Bagian Rekam Medis RS Akademik UGM.

Seluruh pasien rawat inap RS Akademik UGM periode Januari hingga Juni 2018 dicatat berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien rawat inap yang mendapat  $\geq 2$  jenis obat secara bersamaan dan dirawat lebih dari satu hari. Pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap pada bagian regimen pengobatan dan memperoleh  $< 2$  jenis obat selama rawat inap dieksklusi.

Penentuan ukuran sampel dihitung menggunakan rumus Lemeshow. Jumlah sampel minimal yang diambil sebanyak 96 subjek pasien. Pengambilan sampel ditentukan dengan *simple random sampling*. Total populasi pasien RS Akademik UGM periode Januari hingga Juni 2018 adalah 3.483 pasien. Selanjutnya dilakukan *random* data menggunakan formula *RAND* pada Microsoft Excel. Selanjutnya nomor rekam medik pasien yang terpilih pada proses *random sampling* dilakukan pengambilan data melalui rekam medis pasien. Total subjek yang diambil

Tabel I. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah Pasien (%) n = 362	Jumlah Interaksi Obat (%) n = 115
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	192 (53,0%)	61 (53%)
Perempuan	170 (47,0%)	54 (47%)
<b>Usia</b>		
Pediatri (<18 tahun)	122 (33,7%)	30 (26,1%)
Dewasa (18-64 tahun)	120 (33,1%)	45 (39,1%)
Geriatrici (≥65 tahun)	120 (33,1%)	40 (34,8%)
<b>Lama Rawat Inap</b>		
2-3	190 (52,5%)	41 (35,6%)
4-7	133 (36,7%)	57 (49,6%)
>7	39 (10,8%)	17 (14,8%)
<b>Jumlah Obat</b>		
<5	97 (26,8%)	15 (13,0%)
5-10	213 (58,8%)	71 (61,7%)
>10	52 (14,4%)	29 (25,3%)

sejumlah 403 pasien dan sebanyak 362 pasien memenuhi kriteria

Persetujuan izin etik diperoleh dari institusi lokal tempat studi dilakukan dan dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia. Nomor izin *ethical clearance* penelitian ini yaitu KF/FK/0820/EC/2018. Informasi pasien dikumpulkan atas izin Rumah Sakit Pendidikan Universitas Gadjah Mada.

Data karakteristik pasien dianalisis secara deskriptif dan ditampilkan dalam bentuk persentase. Jenis interaksi dan mekanisme interaksi obat dianalisis menggunakan *Drug Interaction Facts* 2012 dan Stockley. Berdasarkan jenisnya, interaksi obat diklasifikasikan menjadi *major*, *moderate* dan *minor*. Interaksi *major* dapat menyebabkan kecacatan permanen bahkan kematian, interaksi *moderate* dapat menyebabkan penurunan kondisi pasien yang memerlukan perawatan dan interaksi *minor* dapat memberikan efek yang tidak terlalu berpengaruh terhadap kondisi pasien. ADRs dianalisis dengan mengamati efek yang terdokumentasi pada pasien akibat interaksi obat yang tercantum dalam literatur. Aktual ADR adalah efek merugikan yang dialami

pasien akibat interaksi obat yang digunakan pada hari yang sama dan diketahui melalui keluhan, tanda-tanda vital serta uji laboratorium pasien, sementara potensial ADR adalah efek merugikan akibat interaksi obat yang potensial terjadi dialami pasien berdasarkan literatur.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Data pasien diambil dari populasi pasien rawat inap RS Akademik UGM periode Januari-Juni 2018 dengan total 3483 rekam medis yang selanjutnya dipilih menggunakan metode *simple random sampling*. Pada penelitian ini, jumlah sampel data pasien yang diambil dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sejumlah 362 pasien. Data yang diperoleh kemudian dikaji mengenai karakteristik pasien, potensial interaksi obat yang terjadi serta kejadian *adverse drug reactions* terkait interaksi obat.

### Karakteristik Pasien

Tabel I menunjukkan bahwa pasien rawat inap yang berpotensi terjadi interaksi obat adalah laki-laki (53%). Pasien geriatri yang menjalani rawat inap di Meksiko sebanyak 61% berjenis kelamin laki-laki.<sup>16</sup> Penelitian lain di RS Pendidikan Surabaya

menyebutkan bahwa potensial interaksi lebih banyak pada pasien laki-laki.<sup>17</sup> Meskipun demikian, jenis kelamin tidak memiliki efek signifikan terhadap interaksi obat.<sup>4</sup>

Rata-rata lama rawat inap pasien adalah 4-7 hari dengan status keluar membaik. Lama rawat inap penelitian lain menunjukkan paling banyak yakni 4-5 hari.<sup>18, 19</sup> Pasien dengan lama rawat inap lebih panjang memiliki kemungkinan terhadap kejadian interaksi obat lebih tinggi dibandingkan pasien dengan lama rawat inap lebih pendek.<sup>20, 21, 22, 23</sup> Begitu pula dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan pasien mengalami kejadian interaksi obat lebih banyak pada lama rawat inap yang lebih panjang. Diagnosis utama paling banyak pada pasien rawat inap RS Akademik UGM adalah penyakit sistem sirkulasi sejumlah 50 pasien (13,7%) antara lain *cerebral infarction*, *stroke*, *stemi inferior*, *congetive heart failure* (CHF), dan *unstable angina*.

Jumlah obat yang diresepkan paling banyak berkisar pada rentang yakni 5-10 jenis obat (61,7%) setiap pasien, yang menggambarkan bahwa kejadian interaksi obat semakin meningkat dengan banyaknya macam terapi yang diberikan. Hal sama juga ditunjukkan pada penelitian dengan 32,3% pasien mendapat 5 atau lebih macam obat.<sup>7, 14, 24</sup> Hasil lain juga menunjukkan sebanyak lebih dari 40% menggunakan lima atau lebih obat dan sebanyak 12% menggunakan 10 atau lebih banyak obat dan tidak sesuai dengan kebutuhannya.<sup>25</sup> Semakin banyak jumlah obat yang digunakan dalam waktu yang bersamaan akan menimbulkan potensi interaksi obat yang lebih besar.<sup>26, 27, 28, 29</sup> Secara signifikan, risiko interaksi akan meningkat pada 3-5 obat sampai 6 atau lebih obat yang diresepkan.<sup>30</sup>

### Potensial Interaksi Obat

Sejumlah 115 dari 362 pasien (31,8%) berpotensi mengalami interaksi obat (Tabel I). Hal serupa juga ditemukan pada penelitian dengan potensi interaksi obat sebesar 25,8%<sup>21</sup> dan pada penelitian lain dengan 38,6%<sup>13</sup> interaksi obat. Jumlah total potensial interaksi

yang terjadi sebanyak 182 interaksi. Pada penelitian ini, jumlah potensial interaksi obat tidak jauh berbeda pada tiap rentang usia. Secara statistik, tidak ada perbedaan signifikan antara pengaruh usia dan potensial interaksi obat.<sup>4, 14</sup> Akan tetapi, usia merupakan salah satu faktor risiko ADR. Parameter farmakokinetik dan farmakodinamik akan berubah seiring bertambahnya usia sebagai akibat dari perubahan anatomi tubuh yang terjadi.<sup>5</sup> Hal tersebut dapat dilihat pada penelitian ini yakni aktual ADR akibat interaksi obat hanya terjadi pada pasien pediatri dan geriatri yang memiliki faktor resiko ADR lebih tinggi.

Interaksi obat dianalisis menjadi tiga tipe, yaitu *major*, *moderate*, dan *minor* (Tabel II). Dari total 115 pasien, terdapat 182 potensial interaksi obat yang terjadi, terdiri dari 8 interaksi *major*, 115 interaksi *moderate*, dan 59 interaksi *minor*. Penelitian lain menunjukkan tingkat kejadian interaksi obat di salah satu Rumah Sakit di Kota Palu yaitu *mayor* 15 (6,53%), *moderate* 112 (48,69%) dan *minor* 103 (44,78%).<sup>31</sup>

Obat yang diperoleh 37 pasien dan paling banyak berpotensi mengalami interaksi adalah ketorolak-ranitidin. Interaksi *moderate* antara sefotaksim-gentamisin dan gentamisin-ketorolak berada pada urutan terbanyak berikutnya dengan jumlah yang sama, yaitu 24 pasien.

Interaksi *major* merupakan jenis interaksi yang dapat menyebabkan kerusakan yang mengancam jiwa atau kerusakan permanen.<sup>32</sup> Interaksi KCl-spiroolakton dapat menimbulkan efek hiperkalemia berat. Pasien disarankan untuk tidak menggunakan kombinasi ini kecuali ada bukti terdokumentasi bahwa pasien memiliki gejala klinis yang tidak responsif terhadap salah satu obat saja. Manajemen untuk interaksi ini adalah dengan memantau serum kalium pasien secara berkala dan melakukan *dietary counseling*. Sementara interaksi isoniazid-rifampisin dapat meningkatkan risiko hepatotoksik.<sup>18</sup> Interaksi isoniazid-rifampisin juga ditemukan pada penelitian lain sebagai interaksi *major* terbanyak.<sup>24</sup>

Tabel II. Tipe Interaksi Obat

Tipe	Obat yang Berinteraksi	Sig.	Jumlah (%) n= 182
<i>Major</i>	<b>Kalium Klorida-Spironolakton</b>	1	2 (1,10%)
	<b>Isoniazid-Rifampisin</b>	1	2 (1,10%)
	Aspirin-Ibuprofen	1	1 (0,55%)
	Aspirin-Ketorolak	1	1 (0,55%)
	Kandesartan-Spironolakton	1	1 (0,55%)
	Allopurinol-Kaptopril	4	1 (0,55%)
<i>Moderate</i>	<b>Gentamisin-Ketorolak</b>	2	24 (13,19%)
	<b>Sefotaksim-Gentamisin</b>	2	24 (13,19%)
	Ampisillin- Gentamisin	2	14 (7,69%)
	Alprazolam-Atorvastatin	4	4 (2,20%)
	Asam Folat-Fenitoin	2	4 (2,20%)
<i>Minor</i>	<b>Ketorolak-Ranitidin</b>	5	37 (20,33%)
	Furosemid-Parasetamol	5	5 (2,75%)

Interaksi obat dengan tingkat keparahan *moderate* paling banyak berpotensi terjadi, yaitu sebesar 63,19% dari total interaksi. Interaksi *moderate* terbanyak ditemukan pada penelitian lain, yaitu 53% dari seluruh pasien.<sup>33</sup> Potensial interaksi *moderate* paling banyak ditemukan pada pasien yang mendapatkan sefotaksim-gentamisin dan gentamisin-ketorolak. Interaksi sefotaksim dan gentamisin berisiko meningkatkan risiko nefrotoksik akibat peningkatan efek bakterisida. Gentamisin dan ketorolak yang digunakan bersamaan dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma gentamisin. Sehingga perlu pemantauan fungsi ginjal dan kadar gentamisin serta penurunan dosis jika diperlukan.<sup>18</sup>

Jumlah potensial interaksi *minor* adalah 23 (12,64%) interaksi, dengan obat yang paling banyak berinteraksi, yaitu ketorolak-ranitidin. Efek terapeutik ketorolak dapat berubah jika digunakan bersamaan dengan ranitidin. Perubahan efek tersebut berupa peningkatan konsentrasi plasma ketorolak yang dapat meningkatkan risiko pendarahan.<sup>34</sup>

Potensial interaksi obat dikelompokkan pula berdasarkan mekanismenya pada Tabel III, yaitu 6 perubahan absorpsi, 28 perubahan metabolisme, 37 perubahan ekskresi, 12 farmakodinamik, dan 99 *unknown*.

Berdasarkan acuan *Drug Interaction Facts* 2012, mayoritas interaksi yang terjadi belum diketahui mekanismenya secara pasti (54,4%). Penelitian lain menunjukkan mekanisme interaksi terbanyak yang terjadi yaitu pada fase metabolisme sebesar 35,4%.<sup>13</sup>

Mekanisme interaksi obat merupakan bagaimana suatu obat dapat berinteraksi dan mempengaruhi aksi obat lainnya secara farmakokinetik dan farmakodinamik.<sup>18</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 54,7% potensial interaksi terjadi melalui mekanisme yang belum diketahui secara pasti (*unknown*). Paling banyak ditemukan pada pasien yang mendapat obat ketorolak-ranitidin secara bersamaan. Penggunaan keduanya bersamaan dapat mengubah efek terapeutik ketorolak. Akan tetapi, mekanisme yang terjadi antara kedua obat ini belum diketahui. Kedua obat ini tidak membutuhkan *monitoring* khusus apabila digunakan bersamaan.<sup>18</sup>

#### **Adverse Drug Reactions terkait Interaksi Obat**

Beberapa pasien dapat mengalami efek yang tidak diinginkan setelah mengonsumsi suatu kombinasi obat pada dosis normal.<sup>35</sup> Potensial ADR pada penelitian ini merupakan efek interaksi obat yang merugikan pasien berdasarkan studi pustaka *Drug Interaction*

Tabel IIIa. Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi	Jumlah (%) n= 182	Mekanisme	Efek	Manajemen
<b>Perubahan Absorpsi</b>				
Parasetamol- Triheksifenidil	2 (1,10%)	Absorpsi parasetamol yang tertunda pada saluran cerna oleh antikolinergik <sup>1</sup>	Onset parasetamol tertunda atau menurun <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Parasetamol dan antikolinergik dapat diberikan bersamaan dengan sedikit atau tanpa resiko klinis <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
<b>Perubahan Metabolisme</b>				
Alprazolam- Atorvastatin	4 (2,20%)	Penurunan metabolisme oksidatif alprazolam <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Efek alprazolam meningkat dan berkepanjangan <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Pemantauan terhadap depresi pernapasan dan sedasi <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Parasetamol- Fenitoin	3 (1,66 %)	Peningkatan metabolisme parasetamol <sup>Error!</sup> <sup>!</sup> Bookmark not defined.	Peningkatan potensi hepatotoksisitas <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Tidak memerlukan penyesuaian dosis pada dosis terapi normal <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Fenobarbital- Asam Valproat	3 (1,65%)	Penurunan metabolisme hepatic barbiturat <sup>1, 2</sup>	Peningkatan konsentrasi plasma barbiturat, meningkatkan efek farmakologi dan <i>adverse effect</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Pemantauan konsentrasi plasma barbiturat, penurunan dosis jika perlu <sup>Error!</sup> Bookmark not defined., <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Isoniazid- Rifampisin	2 (1,10%)	Perubahan metabolisme isoniazid <sup>Error!</sup> Bookmark not defined., <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Hepatotoksisitas <sup>Error!</sup> Bookmark not defined., <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Tidak perlu penyesuaian atau pemantauan pada dosis terapi oral <sup>Error!</sup> Bookmark not defined., <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Metil prednisolon- Fenitoin	2 (1,10%)	Peningkatan metabolisme steroid <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Efek steroid berkurang <sup>Error!</sup> <b>Bookmark not defined.</b>	Peningkatan dosis steroid, pemantauan kadar fenitoin <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Parasetamol- Fenobarbital	2 (1,10%)	Induksi enzim mikrosomal hepatic dan peningkatan	Peningkatan potensi hepatotoksisitas dan penurunan	Tidak perlu penyesuaian atau pemantauan pada dosis terapi oral <sup>Error!</sup>

*Facts* tahun 2012. Sementara aktual ADR merupakan efek merugikan yang benar-benar dialami pasien yang diketahui melalui keluhan dan data laboratorium pasien.

Tabel IIIb. Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi	Jumlah (%) n= 182	Mekanisme	Efek	Manajemen
<b>Perubahan Ekskresi</b>				
Gentamisin- Ketorolak	24 (13,19%)	Akumulasi gentamisin oleh ketorolak dengan mereduksi GFR <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Konsentrasi plasma gentamisin meningkat <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Dosis gentamisin diturunkan, fungsi ginjal dan kadar gentamisin dipantau <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>
Furosemid- Parasetamol	5 (2,75%)	Penurunan ekskresi prostaglandin ginjal dan aktifitas plasma renin <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Penurunan efek furosemid <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Tidak perlu tindakan khusus <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>
Kalium Klorida- Spironolakton	2 (1,10%)	Penurunan eliminasi kalium oleh ginjal <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Hiperkalemia berat <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Pemantauan konsentrasi serum kalium secara ketat <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>
Aspirin- Glimepirid	2 (1,10%)	Penurunan kadar plasma glukosa dan peningkatan sekresi insulin oleh salisilat <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Peningkatan risiko hipoglikemia <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Monitoring kadar glukosa, jika terjadi hipoglikemia, dosis sulfonilurea diturunkan atau mengganti aspirin dengan parasetamol atau NSAID lainnya <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>
<b>Farmakodinamik</b>				
Furosemid- Kaptopril	2 (1,10%)	Inhibisi produksi angiotensin II oleh ACE inhibitor <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Penurunan efek loop diuretik <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Pemantauan status cairan dan berat badan <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>
Aspirin-Kaptopril	2 (1,10%)	Penghambatan sintesis prostaglandin <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Pengurangan efek hipotensi dan vasodilator dari kaptopril <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>	Menurunkan dosis aspirin atau mengubah captopril menjadi angiotensin receptor blocker <sup>Error! Bookmark not defined.</sup>

Tabel IIIc. Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi	Jumlah (%) n= 182	Mekanisme	Efek	Manajemen
Ampisillin-Gentamisin	14 (7,69%)	<i>Unknown</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Inaktivasi aminoglikosida oleh penisilin <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Hindari pencampuran aminoglikosida dan penisilin, pemantauan konsentrasi aminoglikosida dan fungsi renal <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Asam Folat-Fenitoin	4 (2,20%)	<i>Unknown</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Penurunan konsentrasi serum fenitoin, penurunan efek farmakologis <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Pemantauan konsentrasi serum fenitoin. Penyesuaian dosis fenitoin. <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Aspirin-Furosemid	2 (1,10%)	<i>Unknown</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Respon diuretik terhadap furosemid terganggu <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Tidak memerlukan tindakan khusus <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Diklofenak-Ranitidin	2 (1,10%)	<i>Unknown</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Perubahan efek terapeutik diklofenak <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Tidak memerlukan tindakan khusus <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Pirazinamid-Rifampisin	2 (1,10%)	<i>Unknown</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Penurunan kadar serum rifampisin sehingga efek klinis berkurang <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Tidak memerlukan tindakan khusus. Mungkin peningkatan dosis rifampisin <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.
Amikasin - Sefotaksim	2 (1,10%)	<i>Unknown</i> <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Peningkatan nefrotoksisitas dan aktivitas bakterisidal <sup>Error!</sup> Bookmark not defined.	Pemantauan kadar aminoglikosida dan fungsi ginjal, penurunan dosis atau penghentian

Hasil penelitian menunjukkan potensial ADRs dialami oleh 51 pasien pediatri, 70 pasien dewasa dan 61 pasien geriatri. Dikategorikan sebagai potensial ADR karena tidak terdapat keluhan dan tidak ada data laboratorium/uji lainnya sehingga ADR aktual tidak dapat dinilai. Potensial ADR yang terjadi berupa perubahan konsentrasi plasma, inaktivasi obat lain (aminoglikosida), perubahan efek terapi atau farmakologi dari

obat lainnya, nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, hiperkalemia, depresi sistem saraf pusat dan perubahan kadar gula darah (hiperglikemia/hipoglikemia).

Adapun aktual ADR merupakan efek merugikan yang dialami pasien akibat interaksi obat yang diketahui melalui keluhan, tanda-tanda vital dan uji laboratorium pasien. Aktual ADR yang terjadi adalah 3,3% yakni 2 pasien pediatri dan 4 pasien geriatri.



Tabel IV. Aktual *Adverse Drug Reactions*

Interaksi Obat	Jumlah	Aktual ADRs	Keluhan/Data Lab
Asam valproat-Asiklovir	1	Penurunan konsentrasi serum dan efek asam valproat	Kejang
Ketorolak-Ranitidin	1	Perubahan aksi terapi NSAID	Mual dan muntah
Glimepirid-Ketokonazol	1	Hipoglikemia	Penurunan GDP
Alprazolam-Teofilin	1	Penurunan efek sedatif benzodiazepin	Sulit tidur
Furosemide-Parasetamol	2	Penurunan efek furosemid	Peningkatan tekanan darah

Penelitian lain menunjukkan bahwa tidak ada aktual ADRs yang terjadi terkait interaksi obat.<sup>18</sup>

Interaksi asam valproat dan asiklovir menghasilkan efek penurunan konsentrasi serum asam valproat yang menyebabkan penurunan aktivitas obat.<sup>18, 36</sup> Penurunan konsentrasi serum valproat dapat meningkatkan frekuensi kejang serta sebuah penelitian melaporkan interaksi tersebut terjadi pada dua anak yang diberikan asiklovir dan asam valproat secara bersamaan.<sup>22</sup> Kejadian ADRs berupa kejang (Tabel IV) terjadi pada pasien dengan diagnosis encephalitis yang sebelumnya terkontrol dengan asam valproat 375 mg/12 jam diatasi dengan penyesuaian dosis asam valproat berupa peningkatan dosis menjadi 500 mg/12 jam.

Ketorolak merupakan jenis NSAID yang paling sering digunakan dan H2 bloker merupakan obat yang paling sering diberikan bersamaan dengan NSAID sebagai gastroprotektif.<sup>19, 26</sup> Perubahan efek yang mungkin terjadi pada penggunaan ketorolak dan ranitidin yakni nyeri epigastrik, mual, sakit kepala, pusing dan ruam kulit. Salah seorang pasien dengan diagnosis penis tenggelam mendapatkan terapi ketorolak dan ranitidin kemudian mengeluhkan mual muntah (Tabel IV). Pengobatan berupa pemberian terapi tambahan ondansetron juga penghentian kombinasi ketorolak dan ranitidin.

Glimepirid merupakan anti diabetes golongan sulfonilurea yang paling banyak

digunakan untuk mengobati DM tipe II.<sup>37, 38</sup> Sulfonilurea memiliki bioavailabilitas yang tinggi, terikat kuat pada protein, dan dimetabolisme di hati oleh enzim CYP 2C9.<sup>23</sup> Pasien dengan diagnosis stroke mengalami hipoglikemia *severe* yang semula 100 mg/dL menjadi 39 mg/dL setelah diberikan kombinasi glimepirid-ketokonazol. Penggunaan glimepirid sebagai monoterapi akan menyebabkan hipoglikemia dan adanya kombinasi dengan ketozonazole sebagai inhibitor enzim CYP 2C9 akan meningkatkan efek hipoglikemia tersebut.<sup>23, 24</sup> Pengobatan efek tersebut dilakukan dengan memberikan dekstrosa IV diikuti karbohidrat kompleks.

Penggunaan alprazolam bersama teofilin akan menurunkan kadar alprazolam yang menyebabkan penurunan efek benzodiazepin terutama efek sedatif.<sup>18, 22</sup> Mekanisme interaksinya terjadi secara farmakodinamik, yaitu teofilin memblokir reseptor adenosin dan menginduksi metabolisme benzodiazepin oleh hati sehingga kadarnya berkurang.<sup>22</sup> Salah seorang pasien dengan diagnosis PPOK mengeluhkan sulit tidur setelah mengonsumsi alprazolam dan teofilin secara bersamaan. Keluhan sulit tidur (efek merugikan) diduga sebagai ADR aktual.

Furosemid merupakan diuretik yang bekerja menghambat reabsorpsi natrium pada tubulus ginjal yang menghasilkan peningkatan ekskresi natrium dan urin. Selain itu furosemid juga meningkatkan ekskresi prostaglandin pada ginjal. Adanya parasetamol akan menghambat biosintesis

prostaglandin yang dapat menurunkan ekskresi natrium dan menyebabkan hipertensi.<sup>23, 39</sup> Peningkatan tekanan darah akibat interaksi furosemid-parasetamol terjadi pada dua pasien geriatri. Pasien dengan diagnosis diabetes mellitus dan anemia mengeluhkan pusing yang didukung dengan pemeriksaan tekanan darah pasien dari 110/64 mmHg menjadi 148/70 mmHg dan 144/71 mmHg. Namun peningkatan tekanan darah tersebut juga dapat dipengaruhi oleh obat-obatan lain yang dikonsumsi pasien yaitu pantoprazol dan aspirin. Hal yang serupa juga dialami oleh pasien yang lain dengan diagnosis *Benign Prostatic Hyperplasia*, terjadi peningkatan tekanan dari 110/80 menjadi 150/70 dan dari 130/80 mmHg menjadi 170/100 mmHg.

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan pengambilan data menggunakan data rekam medik pasien rawat inap RS Akademik UGM periode Januari-Juni 2018. Penggunaan obat, perkembangan pasien, keluhan dan data laboratorium terkait interaksi obat dan ADRs hanya berdasarkan data yang tercatat pada rekam medik pasien. Catatan rekam medik pasien tidak mencantumkan hasil laboratorium secara berkala selama pasien menjalani rawat inap dan sebagian besar uji laboratorium hanya dilakukan satu kali. Hal ini menyebabkan keterbatasan dalam menganalisis ADR terkait interaksi obat pada pasien.

## KESIMPULAN

Kejadian interaksi obat yang potensial terjadi pada pasien rawat inap RS Akademik UGM periode Januari-Juni 2018 yaitu sebanyak 115 dari 362 pasien (31,8%) dengan jumlah kejadian interaksi sebanyak 182 interaksi obat. Jenis interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi *moderate* sejumlah 115 interaksi (63,2%) sedangkan jumlah mekanisme paling banyak adalah *unknown* (54,4%). Terdapat 6 pasien (3,3%) yang mengalami aktual ADRs terkait interaksi obat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. BPOM. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. Badan POM RI. [https://e-meso.pom.go.id/web/useruploads/files/reference/56275c6f030ff\\_PEDOMAN%20MESO\\_NA\\_KES.pdf](https://e-meso.pom.go.id/web/useruploads/files/reference/56275c6f030ff_PEDOMAN%20MESO_NA_KES.pdf). Dipublikasikan 2012. Diakses 2 Juli 2019.
2. Sindhu MS, Kannan B. Investigating The Factors Affecting Drug-Drug Interactions. *Int J Pharm Bio Sci.* 2013;**4**(4):(P) 467 - 476.
3. Kaufman G. Adverse Drug Reactions: Classification, Susceptibility and Reporting. *Nurs. Stand.* 2016;**30**:53–63.
4. Namazi S, Pourhatami S, Borhani-Haghighi A, Roosta S. Incidence of Potential Drug-Drug Interaction and Related Factors in Hospitalized Neurological Patients in two Iranian Teaching Hospitals. *Iran J Med Sci.* 2014;**39**(6):515–521.
5. Bucsa C, Farca A, Cazacu I, *et al.* How Many Potential Drug – Drug Interactions Cause Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients?. *European Journal of Internal Medicine.* 2013;**24**:27–33.
6. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and Characteristics of Adverse Drug Reactions caused by Drug-Drug Interactions. *Expert Opinion Drug Saf.* 2012; **11**:83–94.
7. Shibbiru T, Tadesse F. Adverse Drug Reactions : An Overview. *J Med Physiol Biophys.* 2016;(23):(P) 7–14.
8. Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa F, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions among Pediatric Patients in Intensive Care Units of U.S. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;**17**(5):pp. e218–e228.
9. Percha B, Altman RB. Informatics Confronts Drug–Drug Interactions. *Trends in Pharmacological Sciences.*

- 2013;**34**(3):178-184.
10. Juarez-Cedillo T, Martinez-Hernandez C, Hernandez-Constantino A, *et al.* Clinical Weighting of Drug-Drug Interactions in Hospitalized Elderly. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol.* 2016;**(118)**:(P) 298–305.
  11. Furdianti NH, Luhurningtyas FP, Sari R, *et al.* Evaluasi Dosis dan Interaksi Obat Antidiabetika Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi.* 2017;**7**(4):(P) 191–196.
  12. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner, C. Potential Drug-Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children’s Hospitals. *PEDIATRICS.* 2014;**135**(1):e99-e108.
  13. Faizah AK. Kajian Interaksi Obat pada Pasien Pneumonia di RS Pendidikan Surabaya. *Jurnal Scientia.* 2018;**8**(1):86–91.
  14. Hendera, Rahayu S. Interaksi Antar Obat pada Peresepan Pasien Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit X dengan Menggunakan Aplikasi Medscape. *JPCS.* 2018;**1**(2): 75-80.
  15. Morales-RôÂos O, Jasso-GutieÂrrez L, Reyes-LoÂpez A, *et al.* Potential Drug-Drug Interactions and Their Risk Factors in Pediatric Patients Admitted to The Emergency Department of a Tertiary Care Hospital in Mexico. *PLoS ONE.* 2018;**13**(1):e0190882.
  16. Cho CM, Lee YM. The Relationship Between Cardiovascular Disease Risk Factors and Gender. *Health.* 2012;**4**(6):(P)309-315.
  17. Faizah AK. Kajian Interaksi Obat pada Pasien Pneumonia di RS Pendidikan Surabaya. *Jurnal Scientia.* 2018;**8**(1):86–91.
  18. Hassanzad M, Arenas-lopez S, Baniyadi S. Potential Drug – Drug Interactions Among Critically Ill Pediatric Patients in a Tertiary. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2017;**00**(0):pp.1–7.
  19. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-Label Medicine Use in Pediatric Inpatients: A Prospective Observational Study at a Tertiary Care Hospital in India. *International Journal of Pediatrics.* 2014;\_;p. 6 pages.
  20. Ismail M, Iqbal Z, Khan MI, *et al.* Frequency, Levels and Predictors of Potential Drug-Drug Interactions in a Pediatrics Ward of a Teaching Hospital in Pakistan. *Trop J Pharm Res.* 2013;**12**(3):401–406.
  21. Nabovati E, Vakili-arki H, Taherzadeh Z, *et al.* Drug-Drug Interactions in Inpatient and Outpatient Settings in Iran : a Systematic Review of the Literature. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014;**22**:52.
  22. Murtaza G, Khan MY, Azhar S, *et al.* Assessment of Potential Drug-Drug Interactions and Its Associated Factors in The Hospitalized Cardiac Patients. *Saudi pharmaceutical journal: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society.* 2016;**24**(2):220–225.
  23. George AS, Ramesh M, Sebastian J. Adverse Drug Reactions in Elderly Hospitalized Patients: A Prospective Analysis. *Int J Pharm Sci Res.* 2018;**9**(5):(P) 13-20.
  24. Rashed A, Mohammed WA, Marwan AE, Fahad AA, Alqarni M, Maimsh O, Aljefri HM. Medication Safety Practice in Pediatric Ward. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2018;**71**(5):pp. 3236–3240.
  25. Cristina M, Rodrigues S, Oliveira C. Drug-Drug Interactions and Adverse Drug Reactions in Polypharmacy among Older Adults: An Integrative Review. *Rev Latino-Am Enferm.* 2016;**(24)**:(P) 1-17.
  26. Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of Potential Drug Interactions in Patients in an Intensive Care Unit of a University Hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;**66**(1):9-15.
  27. Masukawa MY, Veríssimo GB, Vianello MH, *et al.* Drug Interactions in Children

- with Respiratory Diseases in the Pediatric Unit of a Teaching Hospital in Brazil. *Revista Cubana de Pediatría*. 2016;**88**(2):166–181.
28. Yanti E, Kristin E, Yasmina A. Potential Drug Interactions in Hypertensive Patients in Liwa District Hospital, Lampung Barat, Indonesia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017;**9**(6):134-138.
  29. Guerzoni S, Lanfranco P, Alberto PL, et al. Drug-Drug Interactions in The Treatment for Alcohol Use Disorders. *Pharmacol. Res*. 2018;**133**:65-76.
  30. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, et al. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients Over 45 years of Age in Primary Care, Southern Brazil. *PloS one*. 2012;**7**(10):e47062.
  31. Sjahadat AG, Muthmainah SS. Analisis Interaksi Obat Pasien Rawat Inap Anak di Rumah Sakit di Palu. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 2013;**2**(4):pp. 1–6.
  32. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. California: Wolters Kluwer Health Inc, 2012.
  33. Kibrom S, Tilahun Z, Huluka SA. Potential Drug-Drug Interactions among Adult Patients Admitted to Medical Wards at a Tertiary Teaching Hospital in Ethiopia. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2018;**8**(5–s):348–354.
  34. Maheshwari P, Praveen D, Ravichandiran V. Adverse Drug Reactions of NSAIDs in General Care Hospital. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2014;**7**(3):69-71.
  35. Greener M. Understanding Adverse Drug Reactions: An Overview. *Nurse Prescribing*. 2014;**12**(4):189–195.
  36. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions : A Source Book of Interactions, Their Mechanism, Clinical Importance and Management*. London: Pharmaceutical Press, 2010.
  37. May M, Schindler C. Clinically and Pharmacologically Relevant Interactions of Antidiabetic Drugs. *Ther. Adv. Endocrinol.Metab*. 2016;**7**(2):69-83.
  38. Gunaratne K, Austin E, Wu PE. Uninternational Sulfonylurea Toxicity due to a Drug-Drug Interaction : A Case Report. *BMC Res. Notes*. 2018;**11**(331):1-3.
  39. Oh SW, Han SY. Loop Diuretics in Clinical Practice. *The Korean Society of Electrolyte Metabolism*. 2015;**13**(1):17-21.