

Profil Kerapuhan dan Masalah Terkait Obat pada Kelompok Lanjut Usia di Panti Jompo Kota Surabaya

The Profile of Frailty and Drug Related Problems Among Nursing Homes-dwelling Elderly People in Surabaya

Verlita Evelyn Susanto¹, Adji Prayitno Setiadi^{1,2*}, Bobby Presley^{1,2}, Steven Victoria Halim^{1,2}, Eko Setiawan^{1,2}

¹Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

²Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

Submitted: 17-09-2018

Revised: 24-06-2019

Accepted: 30-12-2019

Korespondensi : Adji Prayitno Setiadi : Email : adji_ps@hotmail.com

ABSTRAK

Kondisi klinis yang semakin rapuh dan masalah terkait penggunaan obat (MTO) cukup sering dijumpai pada kelompok lanjut usia (lansia) yang tinggal di panti jompo. Sampai saat ini, belum banyak terdapat informasi terkait kondisi kerapuhan dan MTO pada lansia yang tinggal di panti jompo di Indonesia. Tujuan penelitian ini adalah untuk menggambarkan profil kerapuhan dan MTO pada lansia yang tinggal di panti jompo kota Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada 3 (tiga) panti jompo di kota Surabaya. Kuesioner *Integrated Systematic Care for older People (ISCOPE)* digunakan untuk mengidentifikasi profil kerapuhan partisipan penelitian. *Beers Criteria*, *screening tool of older person's prescriptions (STOPP)*, *geriatric dosage handbook* dan *drug interactions analysis and management* digunakan untuk identifikasi dan analisis MTO pada penelitian ini. Beberapa MTO yang dianalisis dalam penelitian ini adalah ketidaktepatan pemilihan obat, interaksi obat, dan ketidaktepatan dosis. Total terdapat 68 orang lansia yang dilibatkan dalam penelitian ini dan sebanyak 41,18% diklasifikasikan sebagai lansia rapuh. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya interaksi obat yang bermakna klinis, namun demikian secara berturut-turut sebanyak 58,82% dan 19,12% lansia menggunakan dosis obat yang tidak tepat dan menggunakan obat yang sebaiknya dihindari. Temuan terkait kondisi kerapuhan dan MTO pada lansia mengindikasikan perlunya strategi dan intervensi berkesinambungan yang tepat untuk mengoptimalkan penggunaan obat pada lansia yang tinggal di panti jompo.

Kata kunci: lanjut usia; kerapuhan; masalah terkait penggunaan obat

ABSTRACT

Frailty and drug related problems (DRPs) are common among elderly who lives in the nursing home. There is currently limited information available regarding the profile of frailty and DRPs among elderly living in the nursing homes in Indonesia. This project aims to describe the profile of frailty and DRPs among nursing home residents in Surabaya. This cross-sectional study was conducted in three nursing homes in Surabaya. Integrated Systematic Care for older People (ISCOPE) questionnaire was used to identify the frailty profile among participants. Beers Criteria, screening tool of older person's prescriptions (STOPP), geriatric dosage handbook and drug interactions analysis and management were used as tools to identify and analyse drug related problems in this study. Several DRPs were identified in this study including inappropriate drug choices, drugs interaction, and inappropriate dose of drugs. In total, 68 elderly were recruited in this study and 41.18% of them were classified as frail older people. There was no drugs interaction with "clinical significance" being identified, however, inappropriate dose of drugs and potentially inappropriate drug choices were found in 58.82% and 19.12% of nursing home residents, respectively. Findings regarding the profile of frailty and DRPs among elderly may indicate the needs to implement an appropriate intervention strategic in order to optimize the use of medications among nursing homes-dwelling elderly people.

Keywords: elderly; frailty; drug related problem

PENDAHULUAN

Jumlah populasi lanjut usia (lansia) secara global mengalami peningkatan selama

beberapa dekade terakhir.^{1,2} Pada tahun 2017, jumlah penduduk dengan usia ≥ 60 tahun di seluruh dunia berjumlah 962 juta dan jumlah

tersebut mengalami peningkatan dua kali lipat dibandingkan tahun 1980.¹ Sebanyak dua-per-tiga dari total lansia di dunia berada di negara berkembang.¹ Di Indonesia, sebanyak 9,03% dari total penduduk pada tahun 2017 berusia ≥ 60 tahun dan Jawa Timur merupakan salah satu dari tiga provinsi dengan persentase penduduk lansia terbanyak di Indonesia (12,25%).³ Kota Surabaya merupakan salah satu wilayah di provinsi Jawa Timur dengan tingkat kepadatan penduduk yang tinggi dan sebanyak 8,23% dari total penduduk kota Surabaya adalah kelompok lansia.⁴ Berdasarkan status tempat tinggal, sebagian besar lansia (87,60%) di Indonesia tinggal bersama dengan pasangan atau keluarga dan hanya 9,66% lansia yang tinggal sendiri.⁵ Salah satu fenomena yang saat ini banyak diamati secara khusus di kota besar adalah peningkatan jumlah lansia yang tinggal di panti sosial lanjut usia yang disebabkan oleh berbagai macam latar belakang. Sebagai contoh, jumlah lansia yang tinggal di Panti Sosial Tresna Werdha di Jawa Timur mengalami peningkatan dari 650 lansia pada tahun 2004 menjadi 872 pada tahun 2016.⁶

Seiring dengan bertambahnya usia, permasalahan terkait kesehatan cenderung mengalami peningkatan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KemenKes RI) menyatakan bahwa angka kesakitan lansia di perkotaan dan pedesaan pada tahun 2015 secara berturut-turut adalah 26,89% dan 30,14%. Dibandingkan dengan data tahun 2013 maupun 2014, angka kesakitan lansia baik di perkotaan maupun pedesaan pada tahun 2015 mengalami peningkatan berkisar 3-4%.³ Sakit yang dialami lansia dapat berupa sakit akut (seperti pilek, batuk, dan demam) maupun kronis.⁵ Penggunaan obat merupakan salah satu cara untuk menangani gangguan kesehatan, termasuk pada lansia. Macam obat yang digunakan lansia dapat dipengaruhi oleh macam gangguan sakit dan tingkat keparahan kondisi sakit. Semakin banyak macam diagnosis atau semakin parah tingkat sakit seorang pasien, pada umumnya, macam obat yang digunakan juga meningkat. Beberapa bukti penelitian menunjukkan

bahwa rata-rata macam obat yang digunakan oleh lansia berkisar antara 7-13.⁷⁻¹⁰

Peningkatan macam obat yang digunakan, termasuk oleh lansia, dapat meningkatkan risiko terjadinya masalah terkait penggunaan obat/MTO (*drug-related problems*; DRP). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 2.465 lansia di 41 panti jompo, Fog *et al.*, (2017) menyatakan sebanyak 82,70% dari total pasien mengalami MTO dengan rata-rata 3 MTO/lansia.¹¹ Jenis MTO terbanyak yang ditemukan dalam penelitian tersebut adalah penggunaan obat yang tidak diperlukan (*unnecessary drugs*), penggunaan dosis obat yang berlebih (*excess dosing*), kebutuhan akan pemantauan obat yang tidak dilakukan (*lack of monitoring drug use*), pemilihan obat yang tidak tepat (*inappropriate drug choice*), kebutuhan akan penambahan obat baru (*need for additional drugs*).¹¹ Permasalahan terkait *unnecessary drugs*, *inappropriate drug choice*, *need for additional drugs* merupakan bagian dari sebuah *domain* MTO yakni permasalahan terkait pemilihan obat (*drug choice problem*). Dalam penelitian *multi-centers* yang dilakukan oleh Fog *et al.*, (2017) tersebut dapat disimpulkan bahwa *domain* masalah terkait pemilihan obat merupakan salah satu permasalahan utama lansia yang tinggal di panti jompo.¹¹ Penelitian lain yang dilakukan dengan ruang lingkup yang lebih luas, yakni menggunakan basis data (*database*) nasional di Norwegia terhadap 11.491.065 resep untuk lansia, menunjukkan sebanyak 34,80% lansia mendapatkan terapi yang sebaiknya dihindari pada lansia (*potentially inappropriate medication*).¹² Hasil penelitian tersebut semakin mengindikasikan permasalahan terkait pemilihan obat pada lansia yang perlu diantisipasi. Hasil sebuah kajian sistematis pada 52 penelitian yang dilakukan di Eropa semakin menegaskan bahwa permasalahan terkait pemilihan obat pada lansia merupakan permasalahan yang nyata dihadapi tenaga kesehatan di berbagai negara. Prevalensi penggunaan obat yang seharusnya dihindari untuk lansia, dalam hal ini dinyatakan sebagai *potentially inappropriate prescribing*, di berbagai negara Eropa adalah

22,60%.¹³ Ketidaktepatan penggunaan obat pada lansia dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi obat yang tidak dikehendaki/ROTD (*adverse drugs reaction*; ADR), penurunan kualitas hidup pasien, peningkatan kebutuhan untuk penanganan di instalasi gawat darurat (IGD).^{14,15} Dengan mempertimbangkan risiko yang ditimbulkan akibat ketidaktepatan pemilihan obat, terdapat beberapa pedoman yang dapat digunakan untuk memilih obat yang tepat pada lansia, antara lain: *Screening tool of older person's prescriptions and screening tool to alert doctors to right treatment (STOPP and START)*¹⁶ dan *Beers Criteria*.¹⁷

Tingkat kerapuhan lansia (*frailty*) merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketepatan penggunaan obat pada lansia.^{18,19} *Frailty* dapat diartikan sebagai penurunan kondisi klinis dari lansia yang disebabkan oleh penurunan fungsi fisiologis dari beberapa organ sehingga berdampak pada penurunan kemampuan untuk menghadapi situasi yang penuh dengan tekanan, baik berupa aktivitas sehari-hari yang seharusnya dapat dilakukan (contoh: menyapu lantai, memasak) atau "tekanan" yang bersifat akut (contoh: kondisi sakit).²⁰ Semakin besar penurunan fungsi fisiologis organ, atau dengan kata lain semakin rapuh (*frail*), menyebabkan semakin terbatasnya pilihan terapi obat yang dapat digunakan secara efektif dan aman pada kelompok tersebut. Sebuah penelitian retrospektif pada 931 lansia dengan *setting* komunitas di negara Irlandia membuktikan bahwa terjadinya ≥ 2 permasalahan terkait pemilihan obat (*drug choice problem*) ditemukan dua kali lipat lebih banyak pada lansia rapuh.¹⁶ Penelitian lain oleh Cullinan *et al.*, (2016) menemukan bahwa permasalahan terkait pemilihan obat terjadi sebanyak dua kali lipat lebih banyak pada pasien lansia yang memiliki nilai angka kerapuhan (*frailty index*) melebihi batas yang telah ditentukan dalam penelitian tersebut.¹⁹ Alat yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi kerapuhan, umumnya berupa kuesioner, sangat bervariasi dan setiap

alat ukur memiliki kriteria dan nilai batas yang berbeda untuk mengklasifikasikan kerapuhan.^{21,22}

Sampai saat ini, penelitian terkait ketepatan penggunaan obat pada lansia di panti jompo di Indonesia dengan menggunakan pedoman atau *tools* yang didesain spesifik untuk lansia belum banyak dilakukan. Selain itu, bukti penelitian terkait gambaran umum tingkat kerapuhan lansia dan jenis MTO yang dialami oleh lansia di panti jompo dengan *setting* Indonesia, khususnya kota Surabaya, juga belum banyak ditemukan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menggambarkan profil kerapuhan dan jenis MTO yang terjadi pada lansia yang tinggal di panti jompo kota Surabaya.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain potong lintang (*cross sectional*) yang dilakukan secara prospektif pada beberapa panti jompo yang terdaftar di Dinas Sosial Kota Surabaya. Proses perijinan untuk melaksanakan penelitian didapatkan dari pengelola panti jompo sebagaimana disarankan oleh Badan Kesatuan Bangsa dan Politik dan Perlindungan Masyarakat (Bakesbangpol dan Linmas) dengan mempertimbangkan status kepemilikan panti jompo. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*. Sampel dalam penelitian ini adalah lansia yang tinggal di panti jompo terdaftar, berusia ≥ 60 tahun, dan setuju untuk mengikuti penelitian. Persetujuan keterlibatan dalam penelitian ini didapatkan melalui *verbal consent*. Lansia yang tidak menggunakan obat pada saat kunjungan, lansia yang tuli atau tidak bisa bicara, serta lansia yang menderita gangguan mental (termasuk pikun) tidak dilibatkan dalam penelitian ini. Proses identifikasi gangguan mental, khususnya pikun, dilakukan dengan menanyakan kepada petugas panti jompo. Seluruh lansia pada panti jompo yang memberikan ijin pelaksanaan penelitian dilibatkan dalam penelitian ini. Aspek etis dari penelitian ini

telah dikaji dan disetujui oleh *Institutional Ethical Committee University of Surabaya* (No: 068/KE/II/2019).

Data karakteristik lansia (meliputi: jenis kelamin, usia, asal tempat tinggal, kerapuhan lansia, jenis penyakit, kombinasi penyakit lansia, penanggung biaya pengobatan, kemandirian pengelolaan obat) didapatkan dengan cara bertanya secara langsung kepada lansia dan/atau petugas panti jompo yang dapat ditemui pada saat pengambilan data. Usia lansia pada penelitian ini dikelompokkan menjadi tiga, yakni: lansia (60-74 tahun), lansia tua (75-90 tahun), dan lansia sangat tua (>90 tahun). Proses identifikasi kerapuhan lansia dilakukan dengan menggunakan kuesioner *Integrated Systematic Care for older People* (ISCOPE).²³ Total terdapat empat domain yang diukur dalam kuesioner tersebut, yaitu: 1) kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari (6 pertanyaan), 2) kesehatan (7 pertanyaan), 3) psikologis (4 pertanyaan), 4) fungsi sosial (4 pertanyaan). Jawaban positif terhadap minimum dua pertanyaan dalam satu domain akan mendapat nilai satu (1).²⁴ Dengan demikian, nilai maksimum yang dapat diukur dengan menggunakan kuesioner tersebut adalah 4 (empat) dan lansia dinyatakan rapuh apabila mendapatkan skor sebanyak ≥ 3 . Proses translasi kuesioner ISCOPE dilakukan melalui tiga tahap, yaitu: 1) *forward translation* oleh dua peneliti (VES dan ES), 2) *backward translation* oleh seorang warga negara asing yang mahir berbahasa Indonesia, 3) *pre-testing* terhadap 10 orang lansia. Modifikasi istilah dalam kuesioner juga dilakukan sebagai upaya untuk menyesuaikan dengan konteks budaya Indonesia. Uji validasi rupa dilakukan pada seorang *expert* dalam ilmu kesehatan masyarakat (APS) dan beberapa orang lansia (10 orang). Uji reliabilitas dilakukan dengan melihat *internal consistency* kuesioner yang ditentukan dengan menggunakan nilai *Cronbach's alpha*.

Data karakteristik obat (meliputi: jenis obat dan jumlah kombinasi obat) diidentifikasi dengan cara meminta lansia atau petugas panti jompo untuk menunjukkan obat atau daftar obat yang digunakan pada saat proses

pengambilan data. Proses klarifikasi dengan menanyakan "apakah terdapat obat lain selain yang ditunjukkan ini?" dilakukan untuk memastikan tidak terdapat penggunaan obat oleh lansia yang terlewatkan untuk diidentifikasi.

Beberapa MTO yang dianalisis dalam penelitian ini adalah ketidaktepatan pemilihan obat, interaksi obat, dan kesesuaian dosis. Ketidaktepatan pemilihan obat diidentifikasi dengan cara membandingkan obat yang secara aktual digunakan lansia dengan daftar yang terdapat pada *Beers criteria*¹⁷ dan bagian STOPP dari *START-STOPP criteria*.¹⁶ Buku referensi *Drug Interactions Analysis and Management* (2013)²⁵ dan *Geriatric Dosage Handbook* (2015)²⁶ secara berturut-turut digunakan sebagai acuan utama untuk menganalisis interaksi obat dan ketepatan dosis obat. Interaksi obat yang dilaporkan dalam penelitian ini adalah interaksi obat yang bermakna klinis (interaksi kelas 1 dan 2) berdasarkan pustaka rujukan.²⁶ Analisis interaksi hanya dilakukan untuk kombinasi obat yang digunakan secara bersamaan.

Seluruh data dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan statistika deskriptif dengan menentukan nilai rata-rata/mean dan/atau dinyatakan dalam persentase. Uji korelasi hubungan antara kerapuhan dan jumlah MTO menggunakan *Spearman's Rho* (SPSS versi 23).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total terdapat 6 (enam) panti jompo yang terdapat dalam daftar Dinas Sosial Kota Surabaya dan 3 (tiga) dari antaranya memberikan ijin penelitian. Satu panti jompo tidak dilibatkan dalam penelitian karena lansia yang berada di panti jompo tersebut memiliki gangguan mental. Satu panti jompo tidak memberikan ijin dan satu panti jompo tidak memberikan kejelasan sampai tenggang waktu yang diberikan. Sebanyak 68 lansia dilibatkan dalam penelitian ini dengan rata-rata usia 75,63 tahun dan mayoritas berjenis kelamin perempuan (72,06%). Terdapat perubahan redaksi kalimat dalam kuesioner

Tabel I. Karakteristik Lansia di 3 Panti Jompo Tempat Penelitian

Karakteristik	Total (%)	Panti Jompo Jenis A	Panti Jompo Jenis B
Jenis Kelamin			
Laki-laki	19 (27,94%)	19 (41,30%)	0 (0,00%)
Perempuan	49 (72,06%)	27 (58,70%)	22 (100,00%)
Total	68 (100,00%)	46 (100,00%)	22 (100,00%)
Kelompok usia			
Usia lanjut	25 (36,77%)	17 (36,96%)	8 (36,36%)
Lansia tua	41 (60,29%)	28 (60,87%)	13 (59,09%)
Lansia sangat tua	2 (2,94%)	1 (2,17%)	1 (4,55%)
Total	68 (100,00%)	46 (100,00%)	22 (100,00%)
Usia (satuan tahun)			
Mean	75,63	74,77	76,04
SD	8,55	10,08	7,80
Minimal	60	60	60
Maksimal	99	99	93
Asal tempat tinggal			
Surabaya	36 (52,94%)	27 (58,70%)	9 (40,90%)
Luar Surabaya	32 (47,06%)	19 (41,30%)	13 (59,10%)
Total	68 (100,00%)	46 (100,00%)	22 (100,00%)
Kerapuhan			
Rapuh	28 (41,18%)	21 (45,65%)	7 (31,82%)
Tidak rapuh	40 (58,82%)	25 (54,35%)	15 (68,18%)
Total	68 (100,00%)	46 (100,00%)	22 (100,00%)

Keterangan : Panti Jompo Jenis A= terdapat petugas (perawat resmi berjumlah 4 orang khusus untuk mengurus pengobatan lansia). Jumlah panti jompo jenis A = 1 (satu); Panti Jompo Jenis B= tidak terdapat petugas khusus yang mengurus pengobatan lansia atau terdapat petugas tetapi bukan termasuk perawat resmi. Jumlah panti jompo jenis B = 2 (dua).

sebagaimana disarankan oleh *expert* dan lansia yang terlibat dalam proses *face validity*. Nilai *Cronbach's alpha* untuk kuesioner ISCOPE dalam Bahasa Indonesia adalah 0,931 yang mengindikasikan bahwa pertanyaan-pertanyaan dalam kuesioner yang telah disadur tersebut memiliki tingkat konsistensi yang baik dalam memetakan *domain* yang ingin dilihat. Karakteristik lansia termasuk profil kerapuhan lansia dapat dilihat pada Tabel I.

Hasil dari penelitian ini mengungkapkan bahwa 28 (41,18%) dari total lansia diklasifikasikan rapuh. Persentase tersebut tidak benar-benar dapat digunakan untuk menggambarkan besarnya profil kerapuhan pada lansia di komunitas secara keseluruhan (*community-dwelling elderly people*) walaupun panti jompo juga merupakan bagian dari

komunitas (*non-hospitalized elderly*). Hal tersebut perlu ditekankan dengan mempertimbangkan terdapat lansia di komunitas (mayoritas tinggal di luar panti jompo) yang masih dapat bekerja, sedangkan sebagian besar lansia dalam penelitian ini tidak bekerja. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik tahun 2014, terdapat 47,48% lansia di Indonesia yang masih bekerja.⁵ Ditinjau dari jenis pekerjaannya, secara berturut-turut sebanyak 74,10% dan 22,55% lansia bekerja sebagai tenaga usaha/jasa (*blue collar worker*) dan buruh/operator/pekerja kasar (*grey collar worker*).⁵ Dua kelompok pekerjaan tersebut membutuhkan fisik yang relatif kuat untuk dapat menyelesaikan tuntutan pekerjaan dengan baik atau dengan kata lain dapat dikatakan "tidak rapuh". Oleh karena itu, profil kerapuhan lansia secara lebih luas di

Tabel II. Jumlah Jenis Obat yang Digunakan Lansia

Jumlah obat	Jumlah lansia	Persentase (%)
1	24	35,29
2	15	22,06
3	12	17,65
4	10	14,71
5	1	1,47
6	4	5,88
7	2	2,94
Total	68	100

komunitas dapat berbeda dengan hasil penelitian ini. Hasil sebuah kajian sistematis pada bukti penelitian terpublikasi yang tidak terbatas pada *setting* panti jompo menunjukkan adanya variasi prevalensi kerapuhan pada lansia, yakni berkisar dari 3.9% - 51.4%.²⁷ Sampai sejauh ini, belum terdapat penelitian yang bertujuan untuk meng-identifikasi profil kerapuhan pada lansia di komunitas Indonesia yang tidak hanya terbatas pada lansia yang tinggal di panti jompo.

Rata-rata penggunaan obat pada lansia di penelitian ini sebanyak 3-4 obat (tabel II). Mayoritas pasien (64,71%) dalam penelitian ini menggunakan lebih dari satu (1) jenis obat. Hasil penelitian ini selaras dengan hasil penelitian yang dilakukan dengan *setting* panti jompo di beberapa negara lain.⁷⁻¹⁰ Jumlah jenis obat, khususnya lebih dari lima (5) jenis, merupakan faktor yang meningkatkan risiko terjadinya MTO, termasuk pada lansia.²⁸ Selain jumlah jenis obat, kelompok yang membutuhkan bantuan pengasuh (*caregivers*) juga memiliki risiko mengalami MTO.²⁸ Sebanyak 32 lansia (47,06%) dalam penelitian ini menyatakan kebutuhannya untuk ditolong oleh petugas panti jompo untuk mengelola penggunaan obat. Ironisnya, satu (1) panti jompo dalam penelitian ini tidak memiliki petugas khusus untuk membantu lansia menggunakan obatnya. Sangat dimungkinkan terdapat panti jompo lain di regional Jawa Timur yang tidak memiliki petugas untuk membantu mengelola penggunaan obat lansia sebagaimana ditemukan pada sebuah panti jompo dalam penelitian ini. Keterbatasan dana

dan tenaga kerja mungkin menjadi salah satu pertimbangan pemilik atau pengelola sarana panti jompo, khususnya yang bersifat sosial, untuk tidak mempekerjakan petugas khusus. Oleh karena itu, perlu dipikirkan strategi dan intervensi untuk mengoptimalkan penggunaan obat pada lansia yang tinggal di panti jompo tanpa petugas khusus.

Jenis obat terbanyak yang digunakan oleh lansia dalam penelitian ini adalah amlodipin (11,06%), simvastatin (8,17%), allopurinol (6,25%), metformin (5,29%), vitamin B1 (5,29%), vitamin B12 (5,29%) (Tabel III). Profil penggunaan obat tersebut selaras dengan profil penyakit yang dinyatakan oleh pasien atau petugas panti jompo, yaitu: hipertensi, diabetes, stroke, dan asam urat secara berturut-turut yakni sebanyak 28,95%, 15,79%, 12,28%, dan 12,28% (Tabel IV). Pada dasarnya, prinsip terapi hipertensi dan diabetes mellitus pada lansia serupa dengan terapi pasien dewasa pada umumnya.^{29,30} Salah satu hal yang menjadi perhatian khusus pemberian terapi obat untuk dua penyakit kronis tersebut pada lansia adalah pencegahan terjadinya hipotensi ortostatik dan hipoglikemia yang dapat meningkatkan risiko jatuh (*falls*) pada lansia.³¹⁻³⁴ Kejadian jatuh pada lansia menyebabkan peningkatan risiko perburukan kondisi kesehatan lansia dan beban biaya kesehatan.^{35,36} Oleh karena itu, ketepatan penggunaan obat yang meliputi tepat jenis, dosis, dan frekuensi pemberian, perlu dijamin pada lansia. Selain hal tersebut, proses pemantauan kondisi pasien, termasuk tekanan darah dan kadar gula darah, perlu dilakukan secara periodik

Tabel III. Jenis Obat yang Digunakan oleh Lansia

Nama Jenis Obat	Jumlah	Persentase (%)
Amlodipin	23	11,06
Simvastatin	17	8,17
Alopurinol	13	6,25
Metformin, Vitamin B1, Vitamin B12	11*	5,29
Vitamin B6	10	4,81
Vitamin E	7	3,37
Captopril, Glibenklamid, ISDN	6*	2,88
Aspirin	5	2,40
Clopidogrel	4	1,92
Glimepirid	4	1,92
Nifedipin (<i>immediate release</i>)	4	1,92
Glukosamin	3	1,44
Acarbose, Atorvastatin, Bisoprolol, Citicolin, Condroitin, Furosemid, Glikuidon, Kalsium, Lansoprazol, Na diklofenak, Spironolakton, Vitamin C, Asam folat, Fe fumarat	2*	0,96*
Haloperidol, Albumin, Amitriptilin, Astaxanthin, Atapulgit, Benzerazide HCl, Cinarizin, Ciprofibrat, Ciprofloxacin, Curcuma, DHA, Diltiazem, Dimenhidrinat, Fenitoin, Fluoxetin, Fosfatidil serine, Gabapentin, Ibuprofen, Irbesartan, KCl, Levodopa, Levofloxacin, Omega 3, Paracetamol, Pioglitazon, Pirazetam, Ramipril, Rebamipid, Risperidon, Sukralfat, Telmisartan, Thiamazol, Trihexyphenidyl, Trimetazidin, Urdafalk, Valsartan, Vitamin A, Vitamin B2, Vitamin D	1*	0,48*
Total	208	100

Keterangan: *Masing-masing jenis obat digunakan oleh lansia sejumlah angka yang dinyatakan; ISDN = Isosorbid dinitrat

sebagai upaya untuk mengidentifikasi efektivitas dan keamanan terapi.

Hasil uji korelasi menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kerapuhan dan jumlah jenis MTO (*correlation coefficient* = -0,027; *P* = 0,825). Jenis MTO terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini adalah ketidaksesuaian dosis (58,82%). Jenis MTO ini juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan pada pasien panti jompo di Norwegia, selain masalah penggunaan obat yang tidak diperlukan dan perlu adanya pemantauan penggunaan obat.¹¹ Tidak ditemukan penggunaan obat yang berinteraksi secara klinis pada lansia di

penelitian ini. Detail informasi terkait MTO pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel V.

Ketidaktepatan pemberian dosis obat pada penelitian ini sebanyak 54 kasus yang terjadi pada 40 orang lansia dengan rincian sebagai berikut: 31 kasus *overdose* dan 23 kasus *underdose*. Kejadian *overdose* yang paling banyak (18 kasus; 33,33%) terjadi dalam penelitian ini adalah penggunaan amlodipin dosis 5 mg per hari untuk pasien lansia dengan hipertensi tanpa penyakit penyerta jantung. Dosis pada referensi acuan menyebutkan bahwa dosis amlodipin untuk lansia yang menderita hipertensi adalah 2,5 mg/hari.²⁶ Secara teoritis, kelebihan dosis

Tabel IV. Jenis Penyakit yang Diderita Lansia dalam Penelitian ini

Jenis Penyakit	Jumlah kasus	Persentase (%)
Hipertensi	33	28,95
Diabetes	18	15,79
Stroke, Asam urat	14*	12,28*
Kolesterol	12	10,53
Jantung	9	7,89
Kanker, Patah tulang	2*	1,75*
<i>Oedema</i> , Vertigo, Hipertiroid, Gangguan penglihatan, Diare, Depresi, Batu Empedu, Osteoarthritis, Gangguan lambung, Infeksi kaki	1*	0,88*
Total	114	100
Rata-rata jenis penyakit per lansia		1,68

Keterangan: *Masing-masing jenis penyakit diderita oleh lansia sejumlah angka yang dinyatakan

Tabel V. Hasil Identifikasi Masalah Terkait Penggunaan Obat

Karakteristik	Total (%)	Panti Jompo Jenis A	Panti Jompo Jenis B
Interaksi obat			
Ada interaksi*	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Kesesuaian dosis			
Dosis tidak tepat (<i>Underdose/Overdose</i>)	40 (58,82%)	23 (50,00%)	17 (77,27%)
Ketidaktepatan pemilihan obat menurut kriteria STOPP			
Tidak tepat	13 (19,12%)	6 (13,04%)	7 (31,82%)
Ketidaktepatan pemilihan obat menurut Beers criteria			
Tidak tepat	13 (19,12%)	4 (8,70%)	9 (40,91%)

Keterangan: Panti Jompo Jenis A= terdapat petugas (perawat resmi berjumlah 4 orang khusus untuk mengurus pengobatan lansia). Jumlah panti jompo jenis A = 1 (satu); Panti Jompo Jenis B= tidak terdapat petugas khusus yang mengurus pengobatan lansia atau terdapat petugas tetapi bukan termasuk perawat resmi. Jumlah panti jompo jenis B = 2 (dua); *= interaksi yang dimaksud adalah interaksi dengan level 1 dan 2.

amlodipin dapat menyebabkan hipotensi yang dapat meningkatkan risiko jatuh pada lansia. Namun, pada penelitian ini tidak dilakukan identifikasi terkait lama penggunaan amlodipin, hasil pengukuran tekanan darah lansia, dan riwayat kejadian jatuh pada lansia sehingga tidak diketahui secara pasti keamanan kelebihan dosis amlodipin tersebut. Dosis amlodipin tersebut perlu dikomunikasikan kepada tenaga kesehatan, khususnya dokter, terutama bila ingin memberikan terapi antihipertensi tambahan pada pasien. Jumlah kejadian *underdose* terbanyak, yakni terjadi pada 4 (empat) lansia terkait dengan penggunaan

metformin 500 mg yang hanya digunakan 1 kali/hari, sedangkan pada pustaka merekomendasikan metformin 500 mg diminum 2 kali/hari dengan dosis maksimal 2.550 mg/hari.²⁶ Dua dari antara empat pasien tersebut menggunakan metformin tanpa dikombinasikan dengan antidiabetes oral lain. Penggunaan metformin dengan dosis 500mg 1kali/hari mungkin direkomendasikan pada pasien yang baru terdiagnosis diabetes mellitus dan belum memiliki riwayat penggunaan obat antidiabetes apapun. Pemberian dosis 500mg 1x/hari juga dapat dipertimbangkan untuk mencegah efek samping metformin yakni gangguan saluran

cerna.³⁷ Dosis tersebut dapat ditingkatkan apabila pasien tidak mengalami efek samping dan target gula darah belum tercapai. Namun pada penelitian ini, justifikasi tersebut tidak dapat dilakukan karena ketiadaan informasi terkait lama menderita DM, hasil pengukuran kadar gula darah pasien, dan riwayat keluhan pada saluran cerna. Pemantauan kadar darah sangat direkomendasikan untuk melihat apakah pemberian metformin dosis tunggal tersebut dapat mencapai target kadar gula darah yang diinginkan.

Pada penelitian ini ditemukan penggunaan obat yang seharusnya dihindari pada lansia. Analisis dengan menggunakan *Beers criteria* sebagai acuan menunjukkan terdapat 14 kasus penggunaan obat pada 13 orang lansia yang seharusnya dihindari. Sedangkan analisis dengan menggunakan kriteria STOPP sebagai acuan menemukan sebanyak 13 kasus penggunaan obat pada 13 orang lansia yang seharusnya dihindari (Tabel V). Penggunaan obat yang seharusnya dihindari tersebut dapat meningkatkan risiko lansia untuk mendapatkan ROTD dan perawatan di rumah sakit.^{14,15,38,39} Kejadian ROTD dan kebutuhan perawatan di rumah sakit dapat berdampak pada peningkatan biaya kesehatan yang perlu diantisipasi oleh pemerintah Indonesia pada periode implementasi Jaminan Kesehatan Nasional ini.

Jenis obat terbanyak yang sebaiknya dihindari penggunaannya, berdasarkan rekomendasi *Beers criteria* maupun STOPP *criteria*, adalah glibenklamid. Glibenklamid perlu dihindari penggunaannya pada lansia karena risiko hipoglikemia yang cukup tinggi dibandingkan dengan golongan antidiabetes oral yang lain.⁴⁰ Selain berdampak pada peningkatan risiko terjadinya jatuh^{33,34}, hipoglikemia pada lansia dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup⁴¹ dan peningkatan risiko terjadinya serangan jantung, khususnya *QT prolongation*⁴². Oleh karena itu, penggunaan glibenklamid sebaiknya dihindari dan diganti dengan obat antidiabetes oral yang lain. Apabila dikehendaki penggunaan dari golongan

sulfonilurea, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi, penggunaan *gliclazide* khususnya dalam bentuk *modified release*⁴³ atau jenis sulfonilurea lain dengan lama kerja obat yang pendek (*short acting*) seperti glipizide⁴⁴ lebih disarankan.

Selain glibenklamid, menurut *Beers criteria*, nifedipin dalam bentuk sediaan *immediate release* merupakan jenis obat yang seharusnya dihindari penggunaannya pada lansia karena risiko hipotensi yang tinggi. Sebanyak empat (4) lansia dalam penelitian ini menggunakan nifedipin. Pedoman terapi terkait tata laksana terapi antihipertensi tidak secara eksplisit melarang penggunaan nifedipin pada kelompok lansia.²⁹ Dalam pedoman terapi disebutkan bahwa dua golongan obat antihipertensi yang sebaiknya dihindari penggunaannya pada lansia adalah *loop diuretics* dan *alpha-blockers* karena dapat meningkatkan risiko jatuh pada lansia.²⁹ Pada penelitian ini tidak dilakukan identifikasi terkait lama penggunaan nifedipin, hasil pengukuran tekanan darah lansia, dan riwayat kejadian jatuh pada lansia sehingga tidak diketahui secara pasti keamanan penggunaan nifedipin tersebut. Namun demikian, risiko hipotensi akibat pemberian antihipertensi pada lansia meningkat pada kondisi berikut: usia yang semakin tua, memiliki penyakit penyerta gagal jantung dan gangguan fungsi ginjal, lansia yang tidak aktif, kelemahan fisik.⁴⁵ Oleh karena itu, penggantian nifedipin dengan obat lain perlu dipertimbangkan pada pasien lansia.

Penelitian yang dilakukan di beberapa panti jompo kota Surabaya ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, hasil penelitian ini tidak dapat digeneralisasikan pada seluruh lansia yang berada di komunitas (*community-dwelling elderly* atau *non-hospitalized elderly*) dengan mempertimbangkan faktor yang telah dijelaskan pada beberapa paragraf di atas. Selain itu, hasil penelitian ini juga tidak dapat digeneralisasikan pada lansia dengan keterbatasan pendengaran, tidak bisa bicara, serta lansia yang menderita gangguan mental (termasuk pikun) karena kelompok lansia

tersebut tidak dilibatkan dalam penelitian. Kedua, temuan MTO pada penelitian ini dapat lebih rendah (*underestimate*) dari prevalensi MTO pada lansia yang sesungguhnya. Hal tersebut terkait dengan terbatasnya jenis MTO yang diamati dalam penelitian ini dan tidak terdapatnya sumber informasi terdokumentasi yang memungkinkan dilakukannya analisis lebih komprehensif, misalnya: basis data atau catatan kesehatan di panti jompo. Informasi dalam penelitian ini didapatkan dari pasien atau petugas panti jompo yang mungkin memiliki keterbatasan untuk mengingat riwayat pengobatan dan riwayat sakit yang seharusnya dibutuhkan untuk mengidentifikasi berbagai jenis MTO.

KESIMPULAN

Sebanyak lebih dari 40% lansia di tiga panti jompo di kota Surabaya pada penelitian ini diklasifikasikan sebagai lansia yang rapuh (*frail*). Jenis MTO terbanyak yang ditemukan dalam penelitian ini adalah ketidaksesuaian dosis. Permasalahan terkait kerapuhan dan MTO yang ditemukan dalam penelitian ini menegaskan pentingnya dilakukan program kajian pengobatan (*medication review*) pada lansia secara periodik dan berkesinambungan. Adanya program tersebut diharapkan dapat mengidentifikasi MTO sedini mungkin sehingga mencegah terjadinya perburukan kondisi klinis pasien dan kebutuhan perawatan di rumah sakit.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan apapun pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. United Nations. World population ageing. 2017 [cited 2018 Agustus 1]. Available from: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf.
2. The International Longevity Center Global Alliance. Global aging report: threats to longevity a call to action. 2009 [cited 2018 Agustus 1]. Available from: http://www.ilcalliance.org/images/uploads/publicationpdfs/0902_PUBLICATIONS_Global_Aging_Report.pdf.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Analisis lansia di Indonesia. 2017. [cited 2018 Agustus 1]. Available from: <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/article/view/18012600001/analisis-lansia-di-indonesia-2017.html>.
4. Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur. Persentase penduduk lansia hasil proyeksi penduduk menurut kabupaten/kota di Jawa Timur, 2010-2020. 2018 [cited 2018 Agustus 1]. Available from: <https://jatim.bps.go.id/dynamictable/2018/02/06/328/persentase-penduduk-lansia-hasil-proyeksi-penduduk-menurut-kabupaten-kota-di-jawa-timur-2010-2020.html>.
5. Badan Pusat Statistik. Statistik penduduk lanjut usia. 2014 [cited 2018 Agustus 1]. Available from: https://www.bappenas.go.id/files/data/Sumber_Daya_Manusia_dan_Kebudayaan/Statistik%20Penduduk%20Lanjut%20Usia%20Indonesia%202014.pdf.
6. Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur. Penghuni Pantai Sosial Tresna Werdha (Lanjut Usia) menurut jenis kelamin, 2004-2016. 2017 [cited 2018 Agustus 1]. Available from: <https://jatim.bps.go.id/statictable/2017/10/10/649/penghuni-panti-sosial-tresna-werdha-lanjut-usia-menurut-jenis-kelamin-20042016.html>.
7. Golchin N, Frank SH, Vince A, Isham L, Meropol SB. Polypharmacy in the elderly. J Res Pharm Pract. 2015 Apr-Jun; 4(2): 85-88.
8. Nursing home-Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients:

- opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm.* 2015;37:327-334.
9. Nursing home-Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(3):549-57.
 10. Nursing home- Chen LL., Tangiisuran B., Shafie AA., Hassali MA. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malaysian nursing homes. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(4):596-603.
 11. Nursing home-Fog AF., Kvalvaag G., Engedal K., Straand J. Drug-related problems and changes in drug utilization after medication reviews in nursing homes in Oslo, Norway. *Scand J Prim Health Care.* 2017;35(4):329-335.
 12. Nyborg G., Straand J., Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly-a modern epidemic?. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(7):1085-94.
 13. Tommelein E., Mehuys E., Petrovic M., Somers A., Colin P., Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1415-27.
 14. Wallace E., McDowell R., Bennett K., Fahey T., Smith SM. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: a prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(2):271-277.
 15. Cahir C., Bennett K., Teljeur C., Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(1):201-10.
 16. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor MN., Ryan C., Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-218.
 17. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616-31
 18. Cahir C., Moriarty F., Teljeur C., Fahey T., Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and vulnerability and hospitalization in older community-dwelling patients. *Ann Pharmacother.* 2014;48(12):1546-54.
 19. Cullinan S., O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing.* 2016;45(1):115-20.
 20. Chen X., Mao G., Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433-441.
 21. Gilardi F., Capanna A., Ferraro M., Scarcella P., Marazzi MC., Palombi L., *et al.*, Frailty screening and assessment tools: a review of characteristics and use in Public Health. *Ann Ig.* 2018;30(2):128-139.
 22. Pialoux T., Goyard J., Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12(2):189-97.
 23. van Houwelingen AH., den Elzen WP., le Cessie S., Blom JW., Gussekloo J. Consequences of interaction of functional, somatic, mental and social problems in community-dwelling older people. *PLoS One.* 2015;10(4):e0121013.
 24. Verdoorn S., Verbeij A., Kwint HF., Blom J., Gussekloo J., Bouvy M. Which patients will have the highest risk for drug-related problems? A comparison between older patients with and without complex problems.
 25. Hansten PD., Horn JR. *Drug Interaction Analysis and Management.* Missouri:Wolters Kluwer Health; 2013.

26. Semla TP., Beizer JL., Higbee MD. *Geriatric Dosage Handbook*. 20th ed. Ohio: Lexicomp; 2015.
27. Siriwardhana DD., Hardoon S., Rait G., Weerasinghe MC., Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Mar 1;8(3):e018195
28. Kaufmann CP., Stämpfli D., Hersberger KE., Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: a multidisciplinary triangulation process. *BMJ Open*. 2015;5:e006376.
29. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei EA., Azizi M., Burnier M., *et al.*, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;00:1-98.
30. American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S119-S125.
31. Finucane C., Kenny RA. Falls risk, orthostatic hypotension, and optimum blood pressure management: is it all in our heads?. *Am J Hypertens*. 2017;30(2):115-117.
32. Shaw BH., Claydon VE. The relationship between orthostatic hypotension and falling in older adults. *Clin Auton Res*. 2014;24:3-13.
33. Kachroo S., Kawabata H., Colilla S., Shi L., Zhao Y., Mukherjee J., *et al.*, Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(3):243-53.
34. Zhao Y., Kachroo S., Kawabata H., Colilla S., Mukherjee J., Fonseca V., *et al.*, Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2016;22(2):196-204.
35. Alekna V., Stukas R., Tamulaitytė-Morozovienė I., Šurkienė G., Tamulaitienė M. Self-reported consequences and healthcare costs of falls among elderly women. *Medicina*. 2015;51:57-62.
36. Burns ER., Stevens JA., Lee R. The direct costs of fatal and non-fatal falls among older adults – United States. *J Safety Res*. 2016;58:99-103.
37. McCreight LJ., Bailey CJ., Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59:426-435
38. van der Stelt CA., Vermeulen Windsantvan den Tweel AM, Egberts AC., van den Bemt PM., Leendertse AJ., Hermens WA., *et al.*, The association between potentially inappropriate prescribing and medication-related hospital admissions in older patients: a nested case control study. *Drug Saf*. 2016;39(1):79-87.
39. Kim GJ., Lee KH., Kim JH. South Korean geriatrics on Beers Criteria medications at risk of adverse drug events. *PLoS One*. 2018 Mar 15;13(3):e0191376.
40. Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4867-4870.
41. Nicolucci A., Pintaudi B., Rossi MC, Messina R., Dotta F., Frontoni S., *et al.*, The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol*. 2015;52(4):677-85.
42. Sircar M., Bhatia A., Munshi M. Review of hypoglycemia in the older adult: clinical implications and management. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):66-72.
43. Clemens KK., McArthur E., Dixon SN., Fleet JL., Hramiak .I, Garg AX. The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with

- modified-release gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):308-16.
44. Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes*. 2017;8(6):278-285.
45. Zhu QO., Tan CS., Tan HL., Wong RG., Joshi CS., Cuttilan RA., *et al.*, Orthostatic hypotension: prevalence and associated risk factors among the ambulatory elderly in an Asian population. *Singapore Med J*. 2016;57(8):444-51.

Potential Incompatibility Problem of Intravenous Drugs' Administration Among Intensive Care Unit (ICU) patients in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital

Ardhanarishwari Umi Salamah, Fivy Kurniawati*, Fita Rahmawati

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 14-11-2018

Revised: 18-04-2019

Accepted: 07-10-2019

Korespondensi : Fivy Kurniawati : Email : fivy_k@ugm.ac.id

ABSTRACT

Drugs' administration among hospitalized patients in ICU commonly is given intravenously. Mixing the intravenous drugs may result in incompatibility problem that might affect the drugs' stability and bioavailability. The aim of the study was to investigate the potential incompatibility problem of intravenous mixing drugs' administration among ICU patients at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital. This study was a cross-sectional study in which design and data were obtained from ICU patients' medical records retrospectively with purposive sampling in order to observe the pattern of intravenous drug's combination. The potential incompatibility problem was analyzed using the Handbook on Injectable Drugs. There were 79 out of 119 medical records which fulfilled sample inclusion criteria taken in this study. Parenteral dosage form was commonly used rather than non-parenteral (62.06%) among ICUs' patients. The potential incompatibility pattern consisted of incompatibility of intravenous drugs, electrolyte solutions/parenteral nutrition in mixture form, and the electrolyte solutions/parenteral nutrition, which are administrated simultaneously. Potential incompatibility of intravenous dosage was found in 50 events out of 79 patients (0.63 events per patients), which consisted of 8 events (8.51%) in using of drugs administrated simultaneously, 10 events (19.23%) in using of electrolyte solutions/parenteral nutrition in mixture form, and 32 events (11.72%) in using of electrolyte solutions/parenteral nutritions administrated simultaneously. Common potential incompatibilities types were precipitation of drugs and drug adsorption to packaging materials.

Keywords: incompatibility; intravenous; intensive care unit

INTRODUCTION

Most ICU patients received medication parenterally and, in most cases, patients received more than one intravenous dosage form at the same time. Rapid drug response becomes a critical point in ICU patients¹. The patient commonly administered two or more parenteral dosage forms mixed in the final container before administrated². In Advent Hospital, Bandung, there were 7.78% of mixing parenteral dosage forms in 2015 whereas in RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto, numbers of mixing parenteral dosage forms were 667 mixings in neurosurgery ward during February 2010^{3,4}.

Mixing two or more parenteral dosage forms may result in incompatibility. Incompatibility that often happened was a physical incompatibility characterized by their appearance changes in the mixing drugs such as the formation of precipitation, haziness, discoloration, or crack of the emulsion². This incompatibility can destabilize even reduce

the bioavailability of active ingredients that influence the effectivity of drugs^{5,6}. Precipitation that occurred could result in platelet aggregation if mixing drugs were administered to the patient².

A study related to intravenous drug incompatibility in ICU patients in Indonesia still limited. This study aimed to investigate the potential incompatibility problem of intravenous mixing drugs' administration among ICU patients in PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital.

METHODOLOGY

The study was a cross-sectional study design. Data were obtained from PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta ICU patients' medical record in 2015 retrospectively with a purposive sampling technique. Then data was observed to evaluate by the pattern of drug's combination. The potential incompatibility was analyzed using the Handbook on Injectable Drugs.

Subject of the study shorted according to the inclusion and exclusion criteria of the study. Inclusion criteria of the study including (1) Patients who received parenteral dosage form during admission in ICU (2) ICU patients who received two or more dosage intravenously at the same time (3) Patients who were hospitalized in the ICU in 2015. The exclusion criteria of this study were incomplete medical records which were not listed time of drug administration so that it was difficult to confirm if more than two drugs were administered at the same time. The population of the study was ICUs' patients of PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta during the period January-December 2015 (total population of 234 patients). According to sample size calculation, at least 68 patients' medical record needs to be obtained that match to our inclusion criteria (confidence level=90%). In this study, 79 patients were analyzed.

Data collected then analyzed descriptively. Analysis based on patient characteristics such as demographic characteristics (age, gender) and patient illness characteristics (illness history, ICU admission diagnosis, discharge status from ICU), parenteral and non-parenteral dosage forms' usage percentage, intravenous dosage form's usage combination patterns, compatible, incompatible, and unknown intravenous dosage form's usage percentage.

RESULT AND DISCUSSION

In 2015, there were 234 patients who were hospitalized in PKU Muhammadiyah Hospital. Seventy nine patient medical records were included in this study out of 119 patient medical records that already obtained (40 patient medical records were excluded). Most of the patients were male (58.23%), age range >60 years old (50.63%) and had medical histories such as hypertension (25.63%) and Diabetes Mellitus (23.13%). Each patient had 2 medical histories on average. Most of the patients that administered in the ICU ward were diagnosed with cardiovascular disorders (36.745), infection (13.95%), and respiratory

disorders (13,49%). Most of the patients' status after receiving treatment in ICU was "move to the other ward" (38.82%) and dead (32.94%).

Drugs that were administrated to ICU patients were classified with parenteral and non-parenteral drugs. There were 62.06% of non-parenteral drugs' administration (commonly per oral) such as valsartan and isosorbide dinitrate in a total of 1890 drugs. Administration of parenteral drugs was common via intravenous and subcutaneous routes such as furosemide and ceftriaxone and was commonly used by medical personnel to treat patients who need intensive treatment especially ICU patients. Another study stated that most of the parenteral drugs' administration in internal diseases ward of Margono Soekarjo Hospital were caused by weak and unconscious patients' condition also to get rapid onset⁷. Other reasons for parenteral drugs' administration because drugs were often poorly absorbed via oral route or patients unable to receive drugs in other routes¹. Most ICU patients in this study were diagnosed with cardiovascular disorders diseases such as angina which required rapid onset therapy.

Administration of intravenous dosage forms was dominated by two combinations of drugs pattern such as furosemide and nitroglycerin combination. This study also found that there was three combinations of intravenous drugs that administrated to the patient. Three drug combinations were levofloxacin, n-acetylcysteine, and tigecycline combination. This study found that there were 50 events of potential incompatibility in 79 patients at the administration of intravenous dosage form (0.63 events each patient). It showed the potential incompatibility didn't occur for each patient. Potential incompatibility pattern can be seen in Table I. Potential incompatibility pattern including incompatibility of intravenous drugs administrated simultaneously, electrolyte solutions/parenteral nutrition in mixture form, and electrolyte solutions/parenteral nutritions administrated simultaneously.

Table I. Incompatibility Form of Intravenous Drugs' Administration to ICU Patients of PKU Muhammadiyah Yogyakarta in 2015 based on Handbook on Injectable Drugs 15th Edition

Potential Incompatibility Pattern		Incompatibility Form
Drug-drug incompatibility		
1	Dopamine Hydrochloride-Furosemid	Precipitation
2	Insulin-Norepinephrine	Precipitation
3	Levofloxacin-Nitroglycerin	Precipitation
4	Dobutamine Hydrochloride-Furosemid	Cloud forming
5	Morphine Sulfate-Sodium Bicarbonate	Physical incompatibility
6	Mannitol-Potassium Chloride	Precipitation
7	Mannitol-Pantoprazole	Precipitation
8	Sodium Bicarbonate-Norepinephrine	Increased pH solution
Drug-electrolyte solutions/parenteral nutritions incompatibility		
a. Drug-electrolyte solutions/parenteral nutritions in mixture form		
1	Nitroglycerin + NaCl 0.9%	Packaging material adsorption
2	Sodium Phenytoin + NaCl 0.9%	Pengendapan
3	Atracurium Besylate + NaCl 0.9%	Packaging material adsorption
4	Imipenem-Sodium Cilastin + NaCl 0.9%	Degradation kinetics
5	Insulin + NaCl 0.9%	Packaging material adsorption
6	Isosorbide Dinitrate + NaCl 0,9%	Packaging material permeation
7	Meropenem + NaCl 0.9%	Degradation kinetics
b. Drug-electrolyte solutions/parenteral nutritions administrated simultaneously		
1	Nitroglycerin -NaCl 0.9%	Packaging material adsorption
2	Isosorbide Dinitrate-NaCl 0.9%	Packaging material permeation
3	Amiodarone-NaCl 0.9%	Packaging material adsorption
4	Atracurium Besylate-Ringer's Lactate	Syringe material adsorption
5	Insulin-NaCl 0.9%	Packaging material adsorption
6	Amiodarone-D5%	Packaging material adsorption
7	Atracurium Besylate-D5%	Syringe material adsorption
8	Atracurium Besylate-NaCl 0.9%	Syringe material adsorption

Drug and drug incompatibility

There were 8.51% events of potential incompatibility, 37.23% events of compatibility, and 54.26% events of unknown compatibility out of 94 events of the intravenous drugs' administration simultaneously. Potential incompatibilities that may occur including precipitation, cloud forming, physical incompatibility, and increased pH of the solution. Furosemide and dopamine hydrochloride's simultaneously intravenous administration were incompatible at *y-site*. This incompatibility depends on dopamine hydrochloride's formulation tested. Dopamine which was supplied by Astra and DuPont would lead to pH adjustment with

sodium hydroxide and/or hydrochloride. It would result in compatibility if it was administrated with furosemide. Dopamine's formulation which was supplied by Abbott and American Regent contained buffer and was incompatible with furosemide by forming white precipitate immediately.

Simultaneous administration of insulin and norepinephrine at *y-site* immediately formed white precipitation after both drugs were mixed at the concentration of insulin and norepinephrine sequentially were 0.0064 mg/mL and 1 unit/mL. White precipitation formed can't be explained further because there were limited kinds of literature reviewing both drugs' mixing at the *y-site*⁸.

Administration of dobutamine hydrochloride and furosemide simultaneously also potentially incompatible at the y-site. A study showed that both drugs resulted in incompatibility at the y-site administration formed white precipitation immediately after both drugs were mixed in y-site's tube. Mixing of both drugs would result in physical compatibility in 3 hours, but acetylcysteine of both drugs resulted in precipitation in 1 hour in another test⁸. Dobutamine is an acidic drug and furosemide had an alkaline property. When both drugs were mixed, it might affect on pH of the solution resulting in physical incompatibility. It will happen because of Furosemide in its acid forms poorly solubility in aqueous solution⁹.

The addition of sodium bicarbonate at a concentration of 80 mEq/L into norepinephrine at the concentration of 2 mg/L in the D5W solution resulted in incompatibility. Another study addition of sodium bicarbonate at a concentration of 2.4 mEq/L into norepinephrine at the concentration of 8 mg/L in D5W solution resulted in the inactivation of norepinephrine. The addition of some additives like sodium bicarbonate must be considered because it will result in the final pH of the mixture, increased being more than 6 because norepinephrine had the nature of alkali labile. Some admixture dosage forms should be administrated immediately after drug preparation has done to ensure full potency of the drug or both drugs can be administered separately in order to prevent incompatibility problem⁸.

Drug and electrolyte solutions/parenteral nutritions incompatibility

Drug and electrolyte solutions/parenteral nutrition in mixture form

There were 19.23% events of potential incompatibility problems, 69.23% events of compatibility, and 11.54% events of unknown compatibility out of 94 events of the mixing of drug and electrolyte solutions/parenteral nutrition. Potential incompatibilities that may be occurred at those events were packaging

adsorption and permeation, precipitation, and kinetic degradation.

Mixing of nitroglycerin and natrium chloride 0.9% at the concentration of drug 200 mg/L, there was no drug concentration decrease after 52 hours at 29°C in a light exposure glass bottle. Drug concentration decreased by about 14% when the solution was stored at 6°C. If nitroglycerin was packaged in polyvinyl chloride bag, it resulted in 38% of drug concentration decrease in 48 hours at 4°C and about 68% of drug dose decrease at 25°C⁸. The stability problem of nitroglycerin could be caused by nitroglycerin's evaporation and adsorption to plastic bag¹⁰.

Mixing of sodium phenytoin into natrium chloride 0.9% caused forming a crystalline form of phenytoin in 20 to 30 minutes at concentrations 1 to 10 g/L of sodium phenytoin in NaCl 0.9% and visible crystals in 6 to 9 hours⁸. Phenytoin as a free acid or sodium salt had a poor absorption and/or uncertainty in various dosage forms. This was because phenytoin had low solubility and dissolution rate⁸.

Drug-electrolyte solutions/ parenteral nutritions administrated simultaneously

There were 11.72% events of potential incompatibility, 43.59% events of compatibility, and 44.69% events of unknown compatibility out of 273 events of the intravenous drugs' administration simultaneously. The researcher can't be sure whether those drug and electrolyte solutions/parenteral nutrition were mixed in y-site junction or in syringe, however the potential incompatibility is still observed. Most of potential incompatibilities are packaging adsorption and permeation also adsorption materials of syringe.

There would be compatibility and potential incompatibility in mixing of amiodarone hydrochloride into NaCl 0.9%. At the concentration 1.8 g/L of amiodarone hydrochloride in NaCl 0.9% physically drug was compatible with some or no lossing of amiodarone in 24 hours at 24°C under

fluorescence light. In another study at the concentration 0.6 g/L of amiodarone hydrochloride in NaCl 0.9% physically drug was incompatible in 24 hours at room temperature. This incompatibility caused by adsorption of drug to polyvinyl chloride infusion bags⁸.

Mixing of atracurium bexylate into ringer's lactate would increase degradation's rate of atracurium. Another study found 10-12% of atracurium loss in 24 hours at 30°C in mixing of atracurium bexylate into Ringer's Lactate. Loss of atracurium bexylate could result from potential adsorption of drug to materials of syringe⁸.

CONCLUSION

Potential incompatibility in administration of intravenous dosage form to ICU patients has to be assessed with more complete literature in further study. Prevent and management when incompatibility was detected need to be studied. Prospective study is necessary, so we can observe the actual administration of those intravenous drugs. Further study is also necessary to observe the clinical effect to patients, result by the incompatibility. Medical records must be filled completely. Pharmacists in hospital have important role and responsibility of patients' monitoring also circumsppection of intravenous dosage forms' administration to prevent the incompatibility events and decrease the potential incompatibility especially for ICU patients.

REFERENCE

1. Machotka O., Manak J., Kubena A., Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap.* 2015;159(4):652-656.
2. Bentley J., Heard K. Mixing medicines : how to ensure patient safety
3. Maharani L., Achmad A., Utami ED. Pengaruh Edukasi Apoteker Terhadap Sikap dan Pengetahuan Perawat Tentang Pencampuran Sediaan Parenteral. *J Keperawatan Soedirman.* 2013;8(2):87-91.
4. Surahman E., Mandalas E., Kardinah EI. Evaluasi Penggunaan Sediaan. *Maj Ilmu Kefarmasian.* 2008;V(1):21-39.
5. Bertsche T., Mayer Y., Stahl R., Hoppe-Tichy T., Encke J., Haefeli WE. Prevention of Intravenous Drug Incomp in an Intensive Care Unit. *Am JHealth Syst Pharm.* 2008;65(19):1834-1840.
6. Depkes RI. Pedoman Pencampuran Obat Suntik dan Penanganan Sediaan Sitostatika. 2009:4-5.
7. Nasyiatul A. Kajian Inkompabilitas Fisika Obat pada Pencampuran Sediaan Intravena di Instalasi Rawat Inap RSUD Prof. Margono Soekajo, Purwokerto. 2014.
8. Trissel, A L. *Handbook on Injectable Drugs.* 15th ed. New York: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
9. Foinard A., Décaudin B., Barthélémy C., Debaene B., Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: Example of Furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):2-4.
10. Clausen JL., Scott C., Mulherin N., et al., Adsorption/desorption measurements of nitroglycerin and dinitrotoluene in Camp Edwards, Massachusetts soil. ERDC Report TR-10-1. 2010;(February):1-164. <http://www.dtic.mil/docs/citations/AD A520200>.

Analisis Perencanaan dan Ketersediaan Obat di Kabupaten dan Kota Provinsi Jawa Timur

Analysis of Planning and Availability of Drug in District and Municipality of East Java Province

Digdo Suryagama^{1*}, Satibi², Sumarni³

¹. Departemen Program Pascasarjana Magister Manajemen Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

². Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³. Departemen Psikiatri, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 25-03-2019

Revised: 11-05-2019

Accepted: 27-11-2019

Korespondensi : Digdo Suryagama : Email : dito1285@gmail.com

ABSTRAK

Masalah ketersediaan obat selalu terjadi pada tiap Kabupaten/ Kota setiap tahun. Penelitian terkait pengelolaan obat khususnya yang berkaitan dengan evaluasi ketersediaan obat dan nilai obat rusak/ kadaluarsa telah banyak dilakukan dalam sepuluh tahun terakhir. Hampir seluruhnya menemukan adanya permasalahan pada ketersediaan obat. Dirjen Farmalkes melaporkan bahwa persentase Ketersediaan Obat Nasional di Propinsi Jawa Timur pada tahun 2017 telah mencapai 96,55% namun angka tersebut belum menggambarkan kondisi ketersediaan obat secara riil karena perhitungan tidak menggunakan data kuantitas obat. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan kondisi riil ketersediaan 17 item obat-obat indikator nasional tahun 2017 di Propinsi Jawa Timur, serta mengidentifikasi masalah dan informasi seputar pengelolaan yang telah berjalan di tahun 2017. Penelitian ini adalah penelitian observasional yang bersifat deskriptif kuantitatif. Instrumen penelitian berupa lembar pengumpulan data ketersediaan 17 item obat tahun 2017 dan pedoman wawancara. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketersediaan obat berada pada kondisi berlebih dengan rata-rata mencapai 22,5 bulan. Obat program yang diadakan langsung oleh Pemerintah Pusat sering mengalami kelebihan persediaan di tingkat Instalasi Farmasi Kabupaten/ Kota namun rata-rata persentase obat rusak/ kadaluarsa masih pada rentang yang cukup baik (0-3%). Hal ini dapat disimpulkan bahwa ketersediaan obat di Propinsi Jawa Timur pada tahun 2017 dipengaruhi oleh sistem perencanaan, sistem pengadaan, ketersediaan obat di tingkat penyedia (suplayer), ketersediaan sistem informasi manajemen dan kebijakan daerah masing-masing.

Kata kunci: Evaluasi; Pengelolaan obat; Perencanaan obat; Ketersediaan obat

ABSTRACT

The problem of drug availability always occurs in District/Municipality every year. Research related to drug management, especially those related to the evaluation of drug availability and the value of damaged/expired drugs, has been carried out in the last ten years. Almost all the research found problems with the availability of the drugs. The Director General of Pharmacy and Medical Devices reported that the percentage of the availability of National Medicines in East Java in 2017 had reached 96.55%, but had not yet described the condition of the availability of medicines in real terms because the calculation did not use data on drug quantity. This study aims to explain the real conditions for the availability of 17 items of national indicator drugs in East Java in 2017, as well as identify problems and information about management that has been running in 2017. This research is an observational research that is descriptive quantitative. The research instrument was in the form of data collection sheets for the availability of 17 drug items in 2017 and interview guidelines. The results showed that the availability of drugs was in excess conditions with an average of 22.5 months. Drug programs held directly by the Central Government often experience excess inventory at the Regency/City Pharmacy Department level but the average percentage of drugs damaged/expired is still in a fairly good range (0-3%). It can be concluded that the availability of drugs in East Java Province in 2017 is influenced by the planning system, procurement system, availability of drugs at the provider level (supply), availability of management information systems and respective regional policies.

Keywords: *Evaluation; Drug Management; Drug Planning; Drug Availability*

PENDAHULUAN

Obat sebagai salah satu unsur penting dalam upaya kesehatan, mulai dari upaya peningkatan kesehatan, pencegahan, diagnosis, pengobatan dan pemulihan sehingga harus diusahakan agar selalu tersedia pada saat dibutuhkan. Masalah ketersediaan obat selalu terjadi pada tiap Kabupaten/ Kota setiap tahun. Ketersediaan obat yang berlebih (*overstock*) dapat menyebabkan pemborosan anggaran dan berpotensi mengalami kadaluarsa atau kerusakan. Ketersediaan obat yang kurang (*stockout*) dapat menyebabkan terganggunya pelayanan kesehatan kepada masyarakat.

Penelitian Rosmania¹ (2014) menyebutkan bahwa telah terjadi *stockout* di Kota Surabaya pada bulan Januari hingga oktober 2014 dengan nilai rata-rata 8,56%. Penelitian Razak² (2012) juga menyebutkan bahwa gudang farmasi Kota Surakarta masih memiliki tingkat ketersediaan obat yang berada pada level kurang untuk mensuplai beberapa puskesmas. Hasil penelitian Waluyo³ (2015) menyebutkan bahwa tingkat ketersediaan obat di wilayah Papua Selatan sekitar 75% dengan persentase nilai obat rusak / kadaluarsa diatas 7% sedangkan hasil penelitian Sylvania, dkk⁴ (2012) menyimpulkan bahwa tingkat ketersediaan obat di Kabupaten Sleman berada pada level aman (13 bulan) namun dengan persentase jumlah item obat rusak/ kadaluarsa 28,7% di tahun 2010.

Studi ketersediaan obat di Era JKN telah banyak diteliti di fasilitas pelayanan kesehatan seperti puskesmas oleh Rosmania¹ (2014), Razak² (2012), Waluyo³ (2015) dan Sylvania, dkk⁴ (2012) namun penelitian mengenai perencanaan dan ketersediaan obat di propinsi Jawa Timur belum dilakukan. Berdasarkan Laporan kinerja Dirjen Farmalkes⁵ (2017), persentase ketersediaan obat dan vaksin di Puskesmas di Propinsi Jawa Timur telah melebihi angka target nasional yaitu 95,66% (Target 85%). Hal ini menjadi sebuah capaian yang sangat baik bagi Propinsi Jawa Timur, namun terdapat permasalahan pada cara perhitungan data

ketersediaan obat dan vaksin. Oleh karena itu penelitian ini difokuskan untuk mengetahui kondisi riil ketersediaan 17 item obat-obat indikator nasional tahun 2017 di Propinsi Jawa Timur serta mengidentifikasi masalah dan informasi seputar pengelolaan yang telah berjalan di tahun 2017.

METODE

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif kualitatif dengan pendekatan studi kasus untuk mengevaluasi kegiatan pengelolaan obat pada tingkat Instalasi Farmasi Kabupaten dan Kota. Penelitian ini menggali untuk satu kasus dalam jangka waktu tertentu, dan mengumpulkan data dari berbagai sumber (observasi dokumen, laporan atau wawancara). Penelitian dilakukan di Propinsi Jawa Timur pada Tahun 2018.

Sasaran dan subjek penelitian

Sasaran penelitian ini berjumlah 38 (tiga puluh delapan) Kabupaten/Kota di Propinsi Jawa Timur. Subjek penelitian adalah Dinas Kesehatan atau Instalasi Farmasi Kabupaten/Kota sedangkan respondennya adalah Kepala Seksi, Kepala Instalasi Farmasi atau staff yang bertugas sebagai pengelola obat. Responden dipilih secara *purposive sampling* yaitu pengambilan responden dengan kriteria inklusi antara lain : pernah atau sedang terlibat dalam pengelola obat publik minimal 1 tahun, saat ini bertugas sebagai pengelola obat publik dan mengisi lembar pengumpulan data dengan lengkap. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah data yang tidak terisi dengan lengkap dan tidak bersedia untuk diwawancarai.

Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan adalah lembar data ketersediaan obat (17 Obat kunci/ *Keydrug*), dan lembar data obat kadaluarsa/ rusak tahun 2017. Data ketersediaan terdiri dari stok awal tahun, pemasukan dan pemakaian dalam setahun. Hasil akhir ketersediaan obat akan diketahui tingkat kecukupan obat dengan cara membandingkan antara stok tersedia (stok awal ditambah

Tabel I. Karakteristik Subjek/Responden

Karakteristik Responden	N (%)
Usia	
20-30 Tahun	5 (15.2)
31-40 Tahun	23 (69.7)
41-50 Tahun	4 (12.1)
>50 Tahun	1 (3)
Jenis Kelamin	
Pria	14 (42.4)
Wanita	19 (57.6)
Masa Kerja di Instalasi Farmasi	
1-5 Tahun	14 (42.4)
>5 Tahun	19 (57.6)
Latar Belakang Pendidikan	
Non Farmasi	6 (18.2)
Diploma/ Sekolah Kejuruan Farmasi	19 (57.6)
Sarjana Farmasi/ Apoteker	8 (24.2)

Sumber : Pengolahan data primer

pemasukan) terhadap pemakaian rata-rata bulanan. Berdasarkan Quick, dkk (2012) dan Kementerian Kesehatan (2006) dalam Carolien, dkk⁷ (2017), ketersediaan obat dinyatakan aman apabila tingkat kecukupan minimal 90% dari pemakaian tahunan dan tingkat ketersediaan termasuk aman jika tersedia untuk 12-18 bulan, kurang jika <12 bulan, berlebih jika ketersediaan >18 bulan dan kosong jika <1 bulan, tingkat nilai kadaluarsa obat pada gudang pusat dinyatakan baik apabila kurang dari 3%.

Wawancara dilakukan kepada responden untuk mengidentifikasi masalah dan menggali informasi lebih mendalam terkait pengelolaan obat. Wawancara dilakukan dengan menggunakan ceklist sebagai pedoman wawancara.

Ethical clearance

Penelitian ini disetujui oleh Komite Etika Penelitian Medis dan Kesehatan (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada - Rumah Sakit Umum Dr. Sardjito Yogyakarta dengan nomor sertifikat Ref: KE / FK / 0924 / EC / 2018, tanggal 31 Agustus 2018.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek/ responden

Tabel I memberikan gambar proporsi responden yang terlibat dalam penelitian. Jumlah responden yang terlibat dalam penelitian sebanyak 33 orang dengan proporsi responden wanita (57,6%) lebih banyak dibandingkan responden pria (42,4%) dengan rentang usia responden terbanyak adalah 31 - 40 tahun (69,7%). Masa kerja 57,6% responden lebih dari 5 tahun dan 42,4% memiliki masa kerja 1-5 tahun. Pendidikan responden mayoritas adalah Diploma dan Sekolah Menengah Kejuruan Farmasi (57,6%), sedangkan 24,2% responden sudah menempuh pendidikan hingga profesi Apoteker.

Hasil ini menggambarkan bahwa kualifikasi pendidikan pengelola obat pada Instalasi Farmasi Kab/Kota di Propinsi Jawa Timur masih perlu adanya peningkatan karena masih terdapat daerah yang memiliki pengelola obat dengan kualifikasi pendidikan non farmasi. Kualifikasi pendidikan yang kurang atau tidak sesuai bidangnya dapat berdampak pada rendahnya kemampuan pemahaman petugas terhadap tugasnya

Tabel II. Ketersediaan 17 Item Obat Indikator di Propinsi Jawa Timur Tahun 2017

Nama obat	Nilai tengah Ketersediaan (bulan)
Ketersediaan Obat	
Albendazol 400mg	25,5
Amoxicillin 500mg	23,9
Amoxicillin Sirup	22
Deksametason 0,5mg	22,1
Diazepam 5mg/ml Injeksi	23,3
Epinefrin 0,1% Injeksi	17,5
Fitomenadion Injeksi	19,6
Furosemid 40mg	26,3
Garam Oralit	22,5
Glibenclamid 5mg	21
Metformin 500mg	18,2
Kaptopril 25mg	23,3
Hidroklortiazid 25mg	26,6
MgSO ₄ 20% Injeksi	12,7
Metilergometrin Injeksi	28,6
Parasetamol	20,4
Tablet tambah darah	23,4
Rata-rata Ketersediaan obat Se- Propinsi	22,5

Sumber : Pengolahan data primer

mengelola obat. Dampak lebih lanjut akibat rendahnya kemampuan pemahaman petugas adalah kegiatan pengelolaan obat yang belum sesuai dengan standar .

Evaluasi Perencanaan Obat di Jawa Timur

Ketersediaan obat dan jumlah obat rusak/ kadaluarsa dipengaruhi oleh perencanaan yang matang dan akurat. Hal ini disebutkan dalam hasil penelitian oleh Sunardi (2000) dalam Rahayu⁸ (2017) yang menyatakan bahwa perencanaan dapat mempengaruhi ketersediaan obat di IFK Murung Raya Propinsi Kalimantan Tengah. Tahap perencanaan menjadi pengaruh dominan terhadap tingkat persediaan obat yang ada di level Kabupaten.

Berdasarkan hasil wawancara bahwa seluruh Kabupaten/Kota di Jawa Timur melakukan perencanaan obat dilakukan oleh Tim teknis perencanaan obat yang dibentuk berdasarkan Surat Keputusan (SK). Tim teknis

ini bertugas melakukan seleksi obat yang akan diadakan setiap tahun. Seleksi obat dilakukan berdasarkan Formularium Nasional dan Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN). Sebagian Kabupaten/kota juga menggunakan Formularium Kabupaten/ Kota sebagai dasar seleksi obat. Seluruh Kota/ Kabupaten di Propinsi Jawa Timur menghitung kebutuhan obat menggunakan metode konsumsi sesuai dengan pelatihan teknis pengelolaan obat yang pernah diselenggarakan oleh Dinkes Propinsi Jawa Timur dan buku pedoman pengelolaan obat. Metode ini dianggap lebih mudah untuk diterapkan dan hasil perhitungan lebih cepat diperoleh.

Hasil penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Rosmania (2014) bahwa perencanaan obat menggunakan metode konsumsi dengan rumus yang telah diatur oleh Dinas Kesehatan Kota Surabaya. Hasil penelitian Rismalawati dan Lestari⁹ (2015) menyebutkan metode perencanaan obat di Kabupaten Muna Barat tahun 2015

menggunakan metode epidemiologi dari 10 besar penyakit yang ada di wilayah tersebut, namun terdapat masalah pada realisasi anggaran.

Penentuan anggota Tim teknis perencanaan obat di seluruh Kabupaten/kota di Jawa Timur selalu memasukkan dokter layanan primer di Puskesmas karena dokter sebagai penentu jenis dan jumlah obat yang akan dipakai di Puskesmas. Hal ini sejalan dengan penelitian Satibi, dkk¹⁰ (2018) dan Prabowo, dkk¹¹ (2016) yang menyatakan adanya pengaruh faktor dokter yang berada di unit layanan kesehatan terhadap ketersediaan obat di wilayah tersebut. Ketersediaan obat di Era JKN seperti saat ini sangat dipengaruhi oleh faktor dokter yang bertugas di Unit layanan Kesehatan. Hal ini dikarenakan dokter dapat mempengaruhi pola persepan yang terjadi. Apabila terjadi mutasi dokter layanan primer dapat mempengaruhi pola persepan. Pola persepan dokter yang berubah dan bervariasi menyebabkan ketersediaan obat berubah pula bahkan dapat terjadi perubahan jenis obat yang tidak terpakai lagi.

Hasil wawancara juga menemukan bahwa Sistem Informasi Manajemen Logistik (SIMLO) seperti Excel, *E-logistic* atau lainnya telah diterapkan hampir diseluruh Jawa timur namun ternyata belum dapat memperkirakan waktu tunggu dan waktu kekosongan obat. Perencanaan yang dilakukan saat ini melalui mekanisme *bottom up* (usulan) dan jumlah obat yang diadakan disesuaikan dengan pagu anggaran yang tersedia. SIMLO yang digunakan juga belum dapat memprediksi jumlah penggunaan obat untuk tahun berikutnya, karena penggunaan obat bersifat fluktuatif khususnya kategori obat program dan obat vital esensial.

Hal ini sejalan dengan penelitian Kusmini, dkk (2016) yang menyebutkan adanya penurunan ketersediaan obat nasional sampai dengan 64,2% karena penerapan *E-Purchasing*. Penyebab utamanya adalah penggunaan usulan Rencana Kebutuhan Obat sebagai dasar penetapan lelang obat E-Katalog

belum optimal sehingga ketersediaan obat-obat E-Katalog tidak dapat memenuhi kebutuhan obat nasional. Rencana Kebutuhan Obat dengan metode yang digunakan saat ini belum dapat menghasilkan data angka kebutuhan yang akurat. Hal ini berarti ada proses perencanaan obat ditingkat daerah hingga pusat yang belum berjalan dengan baik.

Tabel II menunjukkan tingkat ketersediaan obat di Propinsi Jawa Timur di Tahun 2017. Rata-rata ketersediaan obat yang cukup tinggi di Jawa Timur yaitu 22,5 Bulan. Hasil ini menunjukkan tingkat ketersediaan obat melebihi standar yakni sebesar 12-18 bulan. Hasil ini menggambarkan bahwa masih terjadi penumpukan persediaan yang terjadi di gudang Instalasi Farmasi. Hal ini dapat berdampak pada besarnya biaya pemeliharaan gudang untuk persediaan obat yang sebesar itu.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Kusmini, dkk (2016) yang menyebutkan bahwa tingkat ketersediaan obat di wilayah Propinsi Jawa Tengah pada tahun 2015 hanya sebesar 58,7% di level aman, sedangkan sisanya (41,3%) berada pada level kurang. Perubahan sistem pengadaan obat secara sistem *E-Purchasing* menjadi salah satu penyebabnya.

Tabel III menunjukkan 5 obat dengan tingkat ketersediaan berlebih dan kurang pada obat Hidroclortiazid, Amoxicillin, Albendazol, Dexamethason dan Furosemid. Hasil pada tabel III juga menunjukkan kondisi obat program seperti Albendazol, garam oralit dan tablet tambah darah termasuk dalam jenis obat yang sering mengalami persediaan berlebihan. Pengadaan obat program pada tahun tersebut diselenggarakan langsung oleh Kementerian Kesehatan (pusat). Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota hanya menerima kedua obat tersebut berdasarkan perhitungan proporsi distribusi obat yang ditentukan oleh pusat maupun Propinsi. Dampaknya dapat membuat tingkat ketersediaan di daerah meningkat tinggi. Hal ini mungkin juga terjadi pada obat-obat program lainnya seperti

Tabel III. Persentase Kejadian *Overstok* dan *Stockout* di Propinsi Jawa Timur Tahun 2017

Nama Obat	Persentase Jumlah Kab/kota yang mengalami
5 Besar Obat paling sering mengalami kelebihan persediaan (>18 Bulan)	
Hidroklortiazid	82,1%
Amoxicillin 500mg	78,1%
Albendazol 400mg	74,2%
Dexamethason 0,5mg	72,7%
Furosemid	66,7%
5 Besar Obat paling sering mengalami kekurangan (<6 Bulan)	
Diazepam 5mg/mL Injeksi	23,7%
MgSO ₄	21,1%
Fitomenadion Injeksi	15,8%
Epinefrin 0,1% Injeksi	7,9%
Parasetamol	5,3%
Obat Program Pemerintah paling sering mengalami kelebihan persediaan (>18 Bulan)	
Albendazol 400 mg	74,2%
Tablet Tambah darah	63,3%
Garam oralit	59,4%

Sumber : Pengolahan data primer

program Tuberculosis (TBC), Kusta, HIV, dan Filariasis yang tidak teramati pada penelitian ini.

Kebijakan pemerintah untuk menggunakan *E-Purchasing* dalam proses pengadaan obat ternyata mempengaruhi ketersediaan obat di Jawa Timur. Hasil wawancara menemukan bahwa terjadi kelangkaan beberapa suplai obat *E-Purchasing* sejak Tribulan ketiga tahun 2017. Hambatan terjadi pada keterlambatan suplai obat dari produsen dan inflasi mempengaruhi ketersediaan obat *E-Purchasing*¹². Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Sutriatmoko, dkk¹³ (2015) bahwa Pengadaan obat dengan *E-Purchasing* seharusnya dapat meningkatkan efisiensi pengadaan. Penelitian Sutriatmoko, dkk (2015) menyebutkan terdapat pengaruh positif *E-Purchasing* obat terhadap efisiensi pengadaan obat. Penelitian Alfenia, dkk¹⁴ (2016) menyebutkan bahwa faktor dari supplier (spesifikasi, ketersediaan produk, waktu kirim), dan faktor proses pengadaan (*E-Catalogue*, *E-Procurement*, perencanaan) berpengaruh signifikan terhadap ketersediaan obat.

Penolakan pesanan obat *E-purchasing* oleh penyedia serta keterlambatan atau ketidaksesuaian jumlah pengiriman obat oleh distributor berdampak pada kondisi persediaan Kabupaten/ Kota menipis. Pada Tahun 2017, Parasetamol menjadi salah satu obat yang paling sering mengalami keterlambatan pengiriman bahkan penolakan pesanan. Obat tersebut merupakan obat esensial yang paling sering digunakan di Faskes tingkat pertama. Obat-obat vital untuk kebutuhan UGD (*Vital Essensial*) seperti Diazepam injeksi, Epinefrin injeksi, Fitomenadion injeksi, dan MgSO₄ injeksi juga mengalami keterlambatan suplai. Hal ini dipengaruhi oleh faktor jumlah kasus gawat darurat yang terjadi karena sangat fluktuatif dan tidak dapat diprediksi (*unpredictable*).

Hasil wawancara menyebutkan salah satu solusi untuk meminimalkan kejadian *stockout* adalah membuat kebijakan untuk melakukan pengadaan obat melalui mekanisme non *E-Purchasing* (mekanisme Pengadaan Langsung, Lelang Umum ataupun *E-Tendering*). Mekanisme pengadaan seperti ini membutuhkan proses lebih lama dan rumit

Tabel IV. Persentase Nilai Obat Rusak dan Kadaluarsa di Propinsi Jawa Timur Tahun 2017

Persentase nilai Obat Rusak dan Kadaluarsa	Persentase Jumlah Kab/Kota yang mengalami
> 6%	5,3
3 - 6%	13,1
0 - 3%	81,6

Sumber : Pengolahan data primer

khususnya dalam pembuatan berkas pertanggungjawaban keuangan. Hal tersebut menyebabkan proses pengadaan non *E-Purchasing* ini tidak banyak yang melakukannya.

Hasil wawancara juga menyebutkan bahwa pengadaan obat Non *E-Purchasing* biasanya biasanya dilakukan pada akhir tahun anggaran (tribulan tiga atau empat) karena menunggu kepastian akhir kesanggupan penyedia obat *E-Catalogue*. Hal ini berdampak pada tingkat ketersediaan obat tiba-tiba melambung tinggi diakhir tahun anggaran. Latifah, dkk¹⁵ (2018) menyebutkan bahwa Negara-negara berkembang mengalami kecenderungan tingkat ketersediaan obat yang rendah. Perbaikan perlu dilakukan dengan kebijakan pemerintah terkait peningkatan akses obat dan pengaturan harga obat.

Evaluasi Nilai Obat Rusak dan Kadaluarsa di Jawa Timur

Tabel IV menggambarkan tingkat jumlah obat rusak maupun kadaluarsa yang diukur dari persentase nilai kerugian obat di Propinsi Jawa Timur. Sebagian besar daerah (81,6%) menghasilkan persentase nilai obat rusak dan kadaluarsa dalam tingkat cukup baik, sedangkan persentase nilai obat rusak/kadaluarsa yang cukup tinggi hanya terjadi pada sebagian kecil daerah. Nilai tersebut masih cukup baik dibandingkan dengan penelitian Waluyo (2015) yang menyebutkan persentase nilai obat rusak / kadaluarsa di wilayah Papua Selatan diatas 7% sedangkan penelitian Sylvania, dkk (2012) menyimpulkan bahwa persentase jumlah item obat rusak/ kadaluarsa di Kabupaten Sleman mencapai 28,7% di tahun 2010.

Hasil persentase nilai obat rusak dan kadaluarsa pada dua kabupaten/kota diperoleh menjadi tinggi karena merupakan kumpulan nilai obat kadaluarsa dan rusak sejak periode tahun anggaran 2015 hingga 2017 yang tidak bisa dibedakan dan belum dimusnahkan. Pemusnahan terhadap obat rusak atau kadaluarsa baru dilakukan oleh Dinas Kesehatan apabila jumlahnya telah mencapai tingkat berat tertentu atau kapasitas gudang mulai penuh. Rata-rata pemusnahan dilakukan 3 tahun sekali dan dilakukan pada awal tahun.

Hasil wawancara menyebutkan terdapat beberapa solusi untuk mengurangi jumlah dan jenis obat yang kadaluarsa. Solusi pertama adalah dengan melakukan "*Push Out dropping*" yaitu menyalurkan (dropping) obat dalam jumlah relatif jauh lebih banyak daripada jumlah permintaan dari LPLPO kepada Puskesmas. Umumnya dilakukan terhadap obat-obat yang mendekati masa kadaluarsa (3 Bulan sebelum kadaluarsa). Obat-obat tersebut mayoritas adalah kelompok obat *fast moving/ middle moving*. Solusi kedua dengan menghimbau puskesmas agar melakukan relokasi obat antar puskesmas kepada puskesmas lain yang lebih membutuhkan.

Solusi ketiga adalah meningkatkan penggunaan obat-obat yang hampir kadaluarsa tersebut melalui mekanisme substitusi obat dengan kelas terapi yang sama agar obat yang hampir kadaluarsa bisa lebih cepat terpakai. Contoh penerapan solusi ini misalkan terdapat obat ibuprofen tablet yang hampir kadaluarsa maka resep parasetamol disubstitusi dengan ibuprofen untuk pasien dewasa. Solusi terakhir yang dapat dilakukan

adalah retur dan tukar obat. Solusi ini jarang dilakukan karena tidak semua PBF menerima retur obat. Dinas Kesehatan melakukan retur dan penukaran untuk mendapatkan obat yang masa kadaluarsa lebih panjang atas dasar perjanjian kontrak kedua pihak. Perjanjian ini harus dimasukkan dalam klausul Surat Perjanjian Pengadaan Obat sebagai bentuk jaminan purna jual karena terkadang PBF memberikan obat dengan masa kadaluarsa pendek (< 24 bulan untuk sediaan cair atau <12 bulan untuk sediaan serum). Seluruh solusi tersebut menjadi faktor yang dapat mempengaruhi persentase rata-rata nilai obat rusak/ kadaluarsa di tingkat Instalasi Farmasi menjadi rendah (mendekati nol) walaupun tingkat ketersediaan obatnya cukup tinggi pada akhir tahun.

Kelengkapan data yang dikumpulkan menjadi kendala dalam penelitian ini. Data yang berhasil dikumpulkan secara lengkap oleh peneliti berasal dari 33 kab/kota. Data dari 5 kab/kota tidak berhasil dikumpulkan dengan lengkap karena terkendala birokrasi perijinan penelitian.

KESIMPULAN

Tingkat Ketersediaan obat Kabupaten/Kota di Propinsi Jawa Timur pada posisi akhir tahun 2017 mengalami kelebihan persediaan dan sebagian kecil mengalami kekurangan persediaan. Obat program yang diadakan langsung oleh Pemerintah Pusat sering mengalami kelebihan persediaan. Kelebihan persediaan yang terlalu tinggi berdampak pada meningkatnya persentase obat rusak/kadaluarsa pada tahun-tahun berikutnya dan pemanfaatan anggaran belanja obat yang kurang efisien. Rata-rata persentase obat rusak/ kadaluarsa masih pada rentang yang cukup baik karena Dinas Kesehatan mempunyai solusi kebijakan masing-masing untuk meminimalkan jumlah dan jenis obat kadaluarsa. Ketersediaan obat Kabupaten/Kota di Propinsi Jawa Timur pada tahun 2017 dan persentase nilai obat rusak/ kadaluarsa dipengaruhi oleh sistem perencanaan obat, sistem pengadaan, ketersediaan obat di tingkat penyedia,

ketersediaan sistem informasi manajemen dan kebijakan daerah masing-masing.

SARAN

Saran untuk penelitian berikutnya adalah sebaiknya mengevaluasi tren tingkat ketersediaan obat perbulan dalam periode waktu 1 tahun anggaran. Hasil yang diperoleh dapat menggambarkan kondisi lebih nyata terkait ketersediaan obat setiap bulannya. Evaluasi juga perlu dilakukan sampai tingkat Subunit pelayanan yaitu Puskesmas.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada BPPSDMK Kementerian Kesehatan RI yang telah membiayai penelitian ini sepenuhnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosmania FA., Supriyanto S. Analisis Pengelolaan Obat Sebagai Dasar Pengendalian Safety Stock pada Stagnant dan Stockout Obat. *J Adm Kesehat Indones*. 2015;3(1):1-10.
2. Razak A., Pamudji G., Harsono M. Efficiency Analysis Of Drug Management On Distribution And Usage Level In Community Health Centers. *J Manaj Dan Pelayanan Farm*. 2012;2(3):186-194.
3. Waluyo YW., Athiyah U., Rochmah TN. Analysis of Factor Influencing public Public Drug management in District Pharmacy Installation (Study in Southern Papua Area). *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2015;13(1):94-101.
4. Sylvania A., Hakim L., Satibi. Evaluasi Kesesuaian Antara Perencanaan dan Realisasi Penerimaan Obat di Puskesmas rawat Inap Se-Kabupaten Sleman tahun 2008-2010. *J Manag Pharm Pract*. 2012;2(2):90-94.
5. Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alkes. Laporan Kinerja Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun 2017. 2018.
6. Quick JD, Embrey M, Dukes G, et al., *Managing Access to Medicine and Health*

- Technologies*. USA: Management Science for Health; 2012.
7. Carolien I., Fudholi A., Endarti D. Evaluation Medicine Availability Before and After NHI Implementation at Health Centers in Keerom District, Papua Province. *J Manag Pharm Pract*. 2017;7(1):31.
 8. Rahayu TS. Evaluasi Perencanaan dan Ketersediaan Obat di Instalasi Farmasi Dinas Kesehatan Kabupaten Murung Raya Provinsi Kalimantan Tengah Tahun 2013-2015. *Tesis*. Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. 2017.
 9. Rismalawati., Lestari H. Studi Manajemen Pengelolaan Obat di Puskesmas Lawa Kabupaten Muna Barat Tahun 2015. *J Ilm Mhs Kesehat Masy*. 2017;1(3).
 10. Satibi, Ranowijaya., Aswandi., Bermalam J., Pamudji G. Factor Analysis that Influence the Availability of Drugs During JKN Era. *Indones J Pharm*. 2018;29(1):37.
 11. Prabowo P., Satibi., Pamudji G. Analisis Faktor - Faktor Yang Mempengaruhi Ketersediaan Obat Di Era Jkn Pada Rumah Sakit Umum Daerah. *J Manaj Dan Pelayanan Farm*. 2016;6:6.
 12. Kusmini., Satibi., Suryawati S. Evaluasi Pelaksanaan E-Purchasing Obat Pada Dinas Kesehatan/ Kabupaten Kota di Jawa Tengah 2015. *J Manaj Dan Pelayanan Farm*. 2016;6(4):277-287.
 13. Sutriatmoko., Satibi., Puspandari DA. Analisis Penerapan E-Procurement Obat Dengan Prosedur E- Purchasing Berdasar E-Catalogue Di Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota Di Jawa Tengah. *J Manaj Dan Pelayanan Farm*. 2015;5(4):8.
 14. Alfenia DD. Ketersediaan Obat Dan Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Ketersediaan Obat Pada Era Jkn Di Rumah Sakit Umum Daerah Di Provinsi D.I Yogyakarta. 2016.
 15. Latifah E., Kristina SA., Sri Suryawati S., Satibi S S. Overview of Drug Availability and Influencing Factors in Several Low, Lower and Upper- Middle Countries: A Systematic Review. *Syst Rev Pharm*. 2018;10(1):67-72.

Development of Cost Analysis Guidance for Indonesian Hospitals

Ragil Setia Dianingati¹, Arthorn Riewpaiboon^{2*}

¹ Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang, Indonesia

² Social, Economic, and Administrative Program, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Submitted: 08-05-2019

Revised: 05-07-2019

Accepted: 29-12-2019

Korespondensi : Arthorn Riewpaiboon : Email : arthorn.rie@mahidol.ac.th

ABSTRACT

Health technology assessment is important in the process of national health insurance system development. On the other hand, health technology assessment study needs a cost analysis as a basic, which is a troublesome if there is not any guidance. To help performing the cost analysis study, this study describes the development of a costing manual book and template as a guide for costing analysis in Indonesian hospitals. This management tool developed in stages, from tool drafting, testing in the real life environment, to approval from stakeholders. Costing templates were developed using Microsoft Excel formulas, such as IF, SUMIF and TRANSPOSE. The costing manual book and template were designed for the Indonesian hospital context. The costing template successfully assessed the unit costs of healthcare services in the study hospital. It can calculate the unit costs of healthcare services for 3 main objectives: hospital internal management, reimbursement rate setting and economic evaluation. The costing analysis tool was reviewed and approved by the study hospital staff and stakeholders. Even the model test was only tested in one district hospital, but it was designed to be flexible enough to adapt to different hospital organization structures. The cost analysis guidance is relevant and applicable to district hospitals in Indonesia. It is well accepted by stakeholders and helpful in calculating the hospital unit costs in a practical way. Hopefully, there will be further hospital cost analyses in the future. These cost analyses can then be used as inputs for universal health coverage development.

Keywords: cost analysis; costing guidance; Indonesian hospitals

INTRODUCTION

As the implementation of universal health coverage that has been encouraged by WHO [1], it is critical and essential thing to calculate the full or partial economic evaluation of healthcare services to improve, manage and control the management of hospital services. To calculate the full or partial economic evaluation, a reliable data about hospital cost is needed. Hospital cost covers not only cost, but also resources used to deliver healthcare services to the patients, so that the total cost to treat a patient can be calculated [2]. An accurate and reliable data of hospital cost is also needed to inform the policy maker and the managers to improve the hospital's performance, to allocate the assets and human resources, and to compare the performance with other hospitals [3]. A standardized method of cost analysis should be used to get the data in order to give comparable data within hospitals [4]. Therefore, further calculation needs it to calculate cost of illness, cost of treatment, or

even the economic evaluation. There are many choices of approaches and methods that can be used for the calculation. It might lead into different final value of unit cost [5], and it will be difficult to compare each other in order to set the reimbursement rate of provider service that needed for the universal health coverage improvement. Hence, it is important to implement a standardized method for cost analysis.

Moreover, hospitals are important element to provide the health services and consume highest portion of the health sector's budget [3]. Many countries found difficult to establish a cost basis for the rate of various services and packages [6], especially in low-income countries in Asia. Their existing financial system has not used standard costing method, which found useful [6] and has been applied in many countries and settings.

Indonesia has established its universal health coverage (Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) or National Health Insurance Program) in 2014, and plans to achieve the total coverage

by 2019 [7 8]. Currently, Indonesia is using three systems for the reimbursement rate that according to the healthcare services type. The first ones are capitation and fee for service for the local health center (Puskesmas or Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP))[9]. The second one is INA-CBGs (Indonesia Case Based Group) tariff that based on diagnose and procedure of the illness at the Fasilitas Kesehatan Tingkat Lanjutan (FKTL) or the referral health facility, and also non INA CBGs tariff for the healthcare services that not covered by the INA CBGs such as medical devices, chemotherapy, chronic diseases medicines, CAPD and PET Scan [10 11]. Therefore, cost analysis study is needed in order to provide basic information to calculate further studies either full or partial economic evaluation to evaluate the benefit package under the UHC system.

To our knowledge, there is not any report that has been published internationally for the unit cost analysis that follow the costing methodologies that had been established before, such as in Drummond *et al.*, [12]. On the other hand, there is no any guidance or standard in doing cost analysis for hospital healthcare services in Indonesia. A guidance that published by the Ministry of Health is a guide in developing Pharmacoeconomics study that based on a critical appraisal checklist that produced by Deborah Korestein from Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, Critical Appraisal Skills Programme (CASP), Public Health Resource Unit, Institute of Health Science, Oxford, and also from Drummond *et al.*, "Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes", that had been translated to Bahasa Indonesia [13].

Meanwhile some hospital cost analysis studies that had been done in Indonesia using different terms in the method comparing to the standard costing method (a review is published elsewhere). There are three costing methods that commonly used in Indonesia based on the reviewed papers [14-20]. The first one is real cost method or traditional costing method, which actually refers to average

method in unit cost calculation. Second one is activity based costing, and the last one is double-distribution method, which refers to the indirect cost allocation method. This confusion in costing method that applied in many papers published in Indonesia that reviewed, might be caused by lack of understanding in costing method and there is not any guidance in doing cost analysis especially in hospital healthcare services. Hence it is a necessary thing to align the misunderstood costing methodology and develop a standardized guidance to provide a reliable data for the calculation of full economic analysis.

METHODOLOGY

Data collection

Financial data during June-December 2016 was collected.

Study design

Study was designed using standard cost approach [21], following the standard six steps in hospital cost analysis. Some reference values are adjustable, depends on the policy of the hospital or government, such as year of analysis, discount rate, useful life of the building and equipment, and number of working day per year. The analysis process is generally divided in to 6 steps as followings: study design; cost center classification; direct cost determination; indirect cost determination; full cost determination; and unit cost calculation. This study was designed as retrospective descriptive cost analysis in July-December 2016. The study population was a district hospital with 45 beds in Yogyakarta. Pratama Yogyakarta hospital was selected by convenience method.

Study procedure

Financial data was collected with the help from hospital staff in charge. Employee salary, employee working time, resources consumed (electricity, water, etc), hospital assets, each department's output and other crucial data needed for the calculation were obtained from financial record and hospital electronic databases, which called raw data

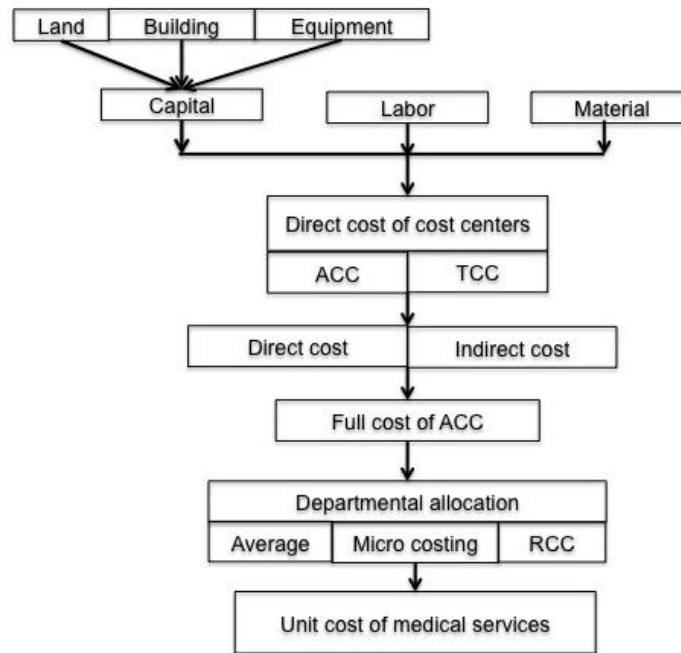


Figure 1. Cost analysis method using standard cost approach

Notes: ACC: Absorbing Cost Centers; TCC: Transient Cost Centers; RCC: Ratio Cost to Charge

later on. Raw data was processed and adjusted until its form match to the cost analysis template. After that, data was inputted to the cost analysis template to see whether the cost analysis template could calculate the unit cost or not. Some adjustment had been done in order to make the cost analysis template works. After that, the final version of the cost analysis template and the result were presented in front of the stakeholders. Review and comments were obtained from the stakeholders and experts after presenting the final output.

Costing template development

The cost analysis template was designed using Microsoft Excel in order to be user friendly and able to calculate the unit cost of healthcare services using some approaches (economic and financial approach) that could be chosen according to the objective of calculation. Economic approach (opportunity cost) is a measure of the value of resources used or consumed to produce goods or

services, while financial approach (accounting) is a measure of cost that based on actual monetary value [21]. Some Excel techniques were employed such as, referencing, cell linkage, SUMIF, IF, VLOOKUP, transpose, and cell protection. Some checking steps were also included to check error step by step. The cost analysis template consists of two Excel files, one for step down approach to calculate the average cost of inpatient and outpatient department and another one for bottom up approach to calculate the unit cost of services in details, followed by the micro-costing allocation for some departments. All cells were cell-protected (except the input cell) to protect the formula. The cost analysis template was designed to calculate unit cost of healthcare services under some circumstances in order to create a costing tool that can fulfill user inquiries. The cost analysis template was designed to be able to calculate by four different objectives, as follows; For hospital internal management using economic

approach; For hospital internal management using financial approach; For reimbursement rate using financial approach; For economic evaluation using economic approach

Data analysis

The final version of the cost analysis template and the result of unit cost analysis that calculated using the guidance were presented in front of the stakeholders. Review and comments were obtained from the stakeholders and experts after presenting the final output.

RESULT AND DISCUSSION

The initial costing template was drafted in order to help hospital managers in doing cost analysis to help them manage the hospital better. The main result of the study was obtained the costing template and cost analysis guidance for the hospitals, after a few months of gathering data to calculate the unit cost and some modification on the costing template. The costing template was developed to provide a calculation not only to help the hospital managers in doing unit cost calculation, but also to help the policy makers calculating the reimbursement rate setting and the researchers calculating the unit cost for economic evaluation. Some methods and approaches were provided to give more options to the user. The costing template and cost analysis guidance book are able to be downloaded upon request to the author.

After finalized the costing template, the manual book was developed. The manual book consists three parts; a brief knowledge of costing techniques, Excel techniques that had been used in the calculation, and how to calculate unit cost of healthcare services. The first section provides some basic in costing. The detail of explanation in doing cost analysis in general is included. It was developed based on the existing guideline from Newbrander and Lewis (1999), Shepard, Hodgkin and Anthony (2000), and Ozaltin *et al.*, (2014) and followed the standard costing method from Drummond *et al.*, (2005). The second section explains some Excel techniques that employed in the calculation, because not all users may

have advanced technique in using Excel. The explanation includes step by step in calculating using Microsoft Excel in Windows and Macintosh based operating software. The third section contains the step-by-step of unit cost calculation with the information about what needs to be inputted and the Excel formula that included in the calculation.

The cost analysis template was developed by the intention to fill in the gap of reliable information in hospital cost data and to support the strengthening of universal health care system in Indonesia. To our knowledge, this is the first cost analysis template and manual book in hospital cost analysis that developed based on the real situation in Indonesia. The study hospital is a type D-government owned hospital, because it is the first tier for patient referral system. The result of unit cost calculation and the costing template were presented to the stakeholders to get some reviews and comments. The costing template seemed to be quite helpful to do a cost analysis, even though the stakeholders have not any experience in doing costing. But it needed some correction due to the error occurred in inputting the data. There were many improvements to be made in order to make it more user-friendly and easier to key in the data.

The initial development of the hospital cost analysis tool was based on a sense to provide a practical cost analysis template to help the hospital managers calculating the cost of giving healthcare services and managing their resources effectively and efficiently. And also the initial cost analysis template was developed based on the costing template that developed by Newbrander and Lewis in 1999, so the initial cost analysis template calculated the unit cost using provider perspective.

After it was tested in the study hospital, the costing template was improved to give broader benefit for its user. The costing template is able to calculate under some methods and approaches according to the objective of the calculation. It also adapted from the data sources from the hospital makes it easier to fill in, since the data is already

available from the hospital database. It may need some correction especially in number formatting to be able to be calculated in Excel.

The initial cost analysis template had one workbook that calculates two indirect allocation methods, top-down and bottom-up. But in the process of development, the calculation using top-down and bottom-up was separated in order to make it easier to understand and simplify it, since for each calculation needs dozens of worksheets. If users only want to calculate the average cost of inpatient and outpatient department, they may stop at the top-down calculation, but if they want to calculate other department in details using micro-costing or RCC, they should continue to the bottom-up method. However, the bottom-up method workbook is linked to the top-down method, so the users do not need to fill in the information twice.

The cost analysis template provides some options for the methods employed, in order to calculate under different objectives, which is related to the study design of the hospital cost analysis. User needs to declare the objective of the study clearly on the introduction sheet of the template since the different objective can lead to different result. The following are the objectives that able to be calculated using the template, For hospital internal management using economic approach; For hospital internal management using financial approach; For reimbursement rate using financial approach; For economic evaluation using economic approach.

For internal hospital management, it includes capital, material, and labor cost, and user can choose the approach whether it is financially or economically. For the reimbursement rate setting, the approach that used in this calculation is financial approach and only includes the material cost, since the hospital is government owned and the labor cost is the responsibility of the Ministry of State Affairs. And for the economic evaluation study, it uses economic approach and includes all cost object, including the opportunity cost of the land. The ability to calculate under different objectives and give different result is

one of the benefits from using this cost analysis template. It is also possible to modify the objective and include or exclude some cost items due to desirable calculation.

Another benefit from the template is giving some images about hospital cost recovery. A factor that influences unit cost of healthcare services calculation is quantity of the output or services, which is inversely proportional to the unit cost. The higher the output will make the unit cost decreased. If users want to predict how high the output should be to recover the annual hospital cost, they can simply modify the table by dividing the full cost of explored cost center with the reference price of the medical service.

However, besides of its flexibility and benefits, this cost analysis template also has some limitations. Even the cost analysis template is managed to be able to give accurate and reliable data for hospital unit cost, the accuracy of the results depends on the accuracy of the inputted data. After some modifications that made by the user, it is not impossible if there is any malfunction on the calculation. It needs manual checking to the calculation, because the error may be caused by the formula or data inputted. Another limitation of the study was this template was tested at one hospital only, so it might not be generalized since Indonesia has many types of hospitals, but the template is able to be modified to adapt with the hospitals' situation if the users have enough knowledge of costing and Ms. Excel's skills, which can be gained through workshops.

The variance of costing result that affected from different approach is considerable by the government in setting up the reference price especially for the universal health coverage implementation. The way of capital cost calculation needs to be considered, especially the use of economic approach instead of financial approach. Besides the difference is quite significant, the accounting technique that neglects cost beyond the useful life year is not quite relevant compared to the actual cost in the real life. And also the unit cost result from the study hospital is only a

demonstrable case in order to test the cost analysis template initially. But in the end, it can be useful to reform the regulation in reimbursement rate setting calculation, since the Indonesia UHC system is facing an increasing deficit annually. Moreover, since this cost analysis template is also based on some assumption, a national reference guidance in useful life year, discount rate and opportunity cost of the land, needs to be set up in order to give clear information to avoid misleading in doing calculation.

Even though the cost analysis template that developed is able to give information in method of unit cost of healthcare services calculation and also unit cost result in the study hospital, this cost analysis template is still based on some assumptions. Based on significant effect that aforementioned, the hospital managers and the government need to be careful in choosing the study design that will affect the method employed. For the private hospital, it may be more useful if they use objective one and include the opportunity cost of the land, while for the government owned hospital is more likely to choose objective 3, which only includes the material cost, since the labor and capital cost are the governments responsibility.

In order to use the cost analysis template properly, users still need to be trained. Basic knowledge about hospital cost analysis and Excel techniques are compulsory to run the template, especially if the users want to modify the template to meet their objective that is not one of the provided in the template. This limitation is avoided by providing the manual book that contains brief knowledge of costing, Excel techniques that used in the calculation, and how to calculate the cost of healthcare services. Since in Indonesia hospital unit cost is not quite popular, a short workshop and accompaniment until a study has been finished are needed.

One of the efforts to reform the basic cost analysis concept in Indonesia is providing a guidance in cost analysis that directly applicable to Indonesia situation. The developed costing template was developed

according to a costing template from Newbrander and Lewis (1999), but it was modified to be suitable with the natural data from the study hospital, in order to make it easier for the users to use it since they already have the data from the hospital database and they just need to input it to the template.

The developed costing template might seem more complicated than the one from Newbrander and Lewis because it has more features, especially in its objectives and approaches. There are two workbooks, one for top-down approach and another one for bottom-up approach. The top-down approach is used if user wants to calculate average cost of inpatient and outpatient department, while the bottom-up approach is used to calculate the average cost of other absorbing cost center, such as pharmacy and catering, or to calculate the unit cost of each service using micro-costing method and ratio of cost to charge. According to the manual from Shepard, Hodgkin and Anthony [22] another reason to choose the approach is depending on the purpose of analysis, if the analysis is done to compare the cost of certain hospital departments, unit cost calculation for each service is needed (in this template using the bottom-up approach). But if the analysis is done to compare multiple hospitals with similar case load, user just needs to calculate the average cost of homogenous service (such as inpatient care cost) for each hospital (in this template using the top-down approach).

Comparing to the existed guidance in cost analysis (Newbrander and Lewis; Shepard, Hodgkin and Anthony), the developed cost analysis guidance was designed to be suitable for Indonesian hospital situation that able to be a nationally standardized cost analysis method to calculate the unit cost. It includes the cost analysis template along with the example from the study hospital. However, the cost analysis template may need some adjustment according to the research object, because there are many type of hospital in Indonesia that each other may be slightly different.

CONCLUSION

The guidance that comprises a cost analysis template and manual book meets the objective and it is found to be useful for the users according to its simplicity and adjustable features. The guidance fits in the Indonesian hospital condition. The simulation of hospital cost analysis in study hospital found that the unit cost services is multiple times higher than the designated price by the government, since the study hospital is quite new and has less number of patients. However, the accuracy of the result depends on the accuracy of the inputted data and some reference value must be set up by another guidance from the government to give a national standard, such in useful life year, discount rate, opportunity cost of the land, that fruitful to do hospital unit cost calculation.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study had been done by the support from LPDP (Indonesia Endowment Fund for Education). There is no conflict interest between the author and the source of fund.

REFERENCE

1. WHO. Research for Universal Health Coverage. The world health report 2013. Geneva: WHO, 2013.
2. Independent Hospital Pricing Authority of Australia. *Australian Hospital Patient Costing Standards*. Australia: Independent Hospital Pricing Authority of Australia, 2018.
3. Newbrander W, Lewis E. *Hospital Costing Model Manual: Health Reform and Financing Program & APHIA Financing and Sustainability Project*, Management Sciences for Health, 1999.
4. Mogyorosz Z., Smith P. *The main methodological issues in costing health care services: a literature review*. University of York: Centre of Health Economics, 2005.
5. Riewpaiboon A., Malaroje S., Kongsawatt S. Effect of costing methods on unit cost of hospital medical services. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2007;12(4):554-63 doi: 10.1111/j.1365-3156.2007.01815.x[published Online First: Epub Date] |.
6. Ozaltun A., and C. Cashin. *Costing of Health Services for Provider Payment: A Practical Manual Based on Country Costing Challenges, Trade-offs and Solutions: Joint Learning Network for Universal Health Coverage*, 2014.
7. Clearstate. Universal healthcare coverage in Indonesia—One year on. Indonesia UHC Scheme: The Economist Intelligence Unit, 2015.
8. Marzoeki P., Tandon A., Bi X., Pambudi ES. *Indonesia - Universal health coverage for inclusive and sustainable development : country summary report*. Washington DC: World Bank Group, 2014.
9. BPJS Kesehatan. *Sistem Rujukan Berjenjang (Patient Referral System)*. Jakarta: BPJS Kesehatan, 2014.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Petunjuk Teknis Sistem Indonesian Case Base Groups (INA-CBGs)*. In: Health Mo, ed. Jakarta: Ministry of Health, 2014.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Standar Tarif Pelayanan Kesehatan dalam Penyelenggaraan Program Jaminan Kesehatan*. In: Health Mo, ed. Jakarta: Ministry of Health, 2016.
12. Drummond MF., Sculpher MJ., Torrance GW., O'Brien BJ., Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes third edition*. Oxford: Oxford University Press., 2005.
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*. In: Indonesia KKR, ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013:72.
14. Eryani L. *Analisa Biaya Satuan Pelayanan (Unit Cost) dengan Metode Activity Based Costing (ABC) sebagai Pembanding Jasa Sarana Tarif Pelayanan Endoskopi, Studi pada*

- RSUD Kota Yogyakarta. Gadjah Mada University, 2013.
15. Sugiyarti AT., Nuryadi., Sandra C. Unit Cost Analysis (Unit Cost) With Activity Based Costing Method (ABC) (Case Study In Eyes at RSD Balung Jember). *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2013;1(1)
 16. Apriliani VE. Analisis Penentuan Tarif Jasa Rawat Inap Rumah Sakit dengan Menggunakan ABC Sistem. Muhammadiyah Malang University, 2016.
 17. Purwanti BM. Analisis Penerapan Penghitungan Unit Cost dengan Metode Double Distribution pada Unit Radiologi Tahun 2014, Studi Kasus: Rumah Sakit Hana Charitas. Sanata Dharma University, 2016.
 18. Puspitasari IF. Analisis Perbandingan Metode Konvensional dengan Metode Activity Based Costing untuk Meningkatkan Akurasi dalam Menentukan Tarif Rawat Inap (Studi Empiris pada Rumah Sakit Queen Latifa). PGRI Yogyakarta University, 2016.
 19. Rahmaniar D. Analisis Biaya Satuan Metode Activity Based Costing (ABC) dalam Evaluasi Tarif Pelayanan Rumah Sakit "X" Surabaya. Airlangga University, 2016.
 20. Rahmaniar D., Rochmah TN. Analisis Biaya Satuan Metode Activity Based Costing (Abc) Dalam Evaluasi Tarif Pelayanan Di Klinik Spesialis Bedah Saraf Rumah Sakit "X" Surabaya. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS Dr. Soetomo* 2017;3(2):76-87
 21. Creese A., Parker D. *Cost Analysis in Primary Health Care*. Geneva: World Health Organization, 1994.
 22. Shepard DS., Hodgkin D, Anthony YE. *Analysis of hospital costs: A manual for managers*. Geneva: World Health Organization, 2000.

Analisis Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Pola Peresepan Antidiabetik dan Komplikasi

Analysis of Quality of Life of Type 2 Diabetes Patients Based on Antidiabetic Prescribed and Complications

Pande Made Desy Ratnasari^{1*}, Tri Murti Andayani², Dwi Endarti²

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Submitted: 16-05-2019

Revised: 31-07-2019

Accepted: 27-12-2019

Korespondensi : Pande Made Desy Ratnasari : Email : desypandemade@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronik yang membutuhkan terapi seumur hidup untuk mengontrol glukosa darah. Penggunaan jenis terapi dengan mekanisme kerja yang berbeda dalam jangka waktu panjang berpotensi menimbulkan ketidaknyamanan serta efek samping obat yang dapat berpengaruh terhadap kualitas hidup. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui perbedaan kualitas hidup pasien DM tipe 2 berdasarkan pola peresepan antidiabetik dan komplikasi Di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta pada bulan September 2017. Jenis penelitian adalah observational dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan data penelitian menggunakan kuesioner *Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire* (DQLCTQ) serta berdasarkan rekam medik pasien. Penelitian ini melibatkan 200 pasien DM tipe 2 yang memperoleh antidiabetik minimal 3 bulan sebelum penelitian, berusia ≥ 18 tahun, menyetujui *inform consent* serta bersedia mengisi kuesioner. Data sosiodemografi, pola peresepan dan komplikasi digambarkan secara deskriptif. Perbedaan kualitas hidup berdasarkan pola peresepan dan komplikasi dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis*, lalu selanjutnya dianalisis menggunakan uji *post hoc* dengan *Mann Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar pasien memperoleh peresepan kombinasi oral dengan insulin (48,5%) dan sebesar 19,5% menderita komplikasi makrovaskuler. Rata-rata nilai kualitas hidup pasien DM tipe 2 adalah 65,7. Terdapat perbedaan kualitas hidup berdasarkan peresepan antidiabetik pada domain kepuasan pengobatan ($p=0,000$) antara kelompok monoterapi oral dengan kombinasi oral dan insulin ($p=0,000$) serta monoterapi insulin dengan kombinasi oral dan insulin ($p=0,002$). Terdapat perbedaan kualitas hidup berdasarkan komplikasi pada domain kesehatan mental ($p=0,003$) antara komplikasi makrovaskuler dengan mikrovaskuler ($p=0,011$) serta antara komplikasi mikrovaskuler dengan tanpa komplikasi ($p=0,001$).

Kata kunci: DM tipe 2; kualitas hidup; pola peresepan antidiabetik; komplikasi

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease that requires lifelong therapy to control blood glucose. The long term use and different mechanism of action antidiabetic have the potential cause side effects and discomfort that affects the quality of life. This study aimed to determine differences in the quality of life of patients with T2DM based on antidiabetic prescribed and complications at the Outpatient of Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta Hospital in September 2017. This research is observational with a cross-sectional design. Quality of life data is taking concurrently using the Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire and patient's medical record. This study involved 200 T2DM patients who received antidiabetic at least 3 months before study, aged ≥ 18 years and agreed to inform consent. Sociodemographic data, antidiabetic prescribed and complications were described descriptively. Differences in the quality of life based on antidiabetic prescribed and complications using the *Kruskal Wallis* test which was further analyzed using the *post hoc* by *Mann Whitney* test. The results showed the majority of patients received oral combination with insulin (48.5%) and dominated by macrovascular complications (19.5%). The average value of patient's quality of life is 65.7. There was difference quality of life based on antidiabetic prescribed in the domain of treatment satisfaction ($p=0.000$) between oral monotherapy with combination of oral and insulin ($p=0.000$) and insulin monotherapy with combination of oral and insulin ($p=0.002$). There were differences in quality of life based on complications in the mental

health domain ($p=0.003$) between macrovascular and microvascular ($p=0.011$) and between microvascular and without complications ($p=0.001$).

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; quality of life; antidiabetic prescribed; complication

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan penyakit metabolik kronik dengan angka kejadian tinggi yang mengalami peningkatan dari tahun ke tahun^{1,2}. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan secara total, namun hanya dapat dikontrol sehingga memerlukan terapi seumur hidup³. Terapi yang digunakan adalah antidiabetik baik oral maupun insulin dengan mekanisme kerja yang berbeda-beda dalam mengontrol kadar glukosa darah⁴. Pemilihan terapi antidiabetik disesuaikan dengan kebutuhan dan kondisi klinik pasien berdasarkan algoritma terapi. Dimulai dari monoterapi antidiabetik oral, lalu terapi kombinasi antidiabetik serta penggunaan insulin intensif⁵.

Beberapa penelitian mengkaji perbandingan penggunaan jenis antidiabetik dalam meningkatkan kontrol glikemik dan pengaruhnya pada kualitas hidup. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa rata-rata kualitas hidup pasien DM tipe 2 yang menerima terapi kombinasi insulin dengan oral lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang menerima monoterapi insulin dan monoterapi oral^{6,7}. Sama halnya dengan penelitian lainnya, yang menyebutkan bahwa penggunaan kombinasi insulin dengan metformin pada pasien yang baru didiagnosis DM tipe 2 dengan kadar HbA1c $> 7,5\%$, dapat mengontrol glukosa darah dengan baik. Penggunaan kombinasi insulin dengan antidiabetik oral dapat mengurangi dosis insulin sekitar 46% sehingga dapat meminimalkan resiko terjadinya efek samping obat yang secara langsung berpengaruh terhadap peningkatan kualitas hidup⁸.

Berbeda dengan beberapa penelitian diatas, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 yang menggunakan terapi insulin memiliki kualitas hidup yang lebih rendah pada domain fungsi fisik, fungsi sosial dan persepsi kesehatan secara umum dibandingkan dengan pasien yang menggunakan terapi antidiabetik oral.

Meskipun penggunaan insulin dapat mengontrol glukosa darah dengan baik, namun beberapa pasien mengalami efek negatif dari penggunaan insulin yaitu merasa takut, sakit, cemas dan tidak nyaman karena efek samping yang ditimbulkan yaitu hipoglikemia⁹. Selain insulin, terdapat beberapa efek samping antidiabetik oral yang kerap muncul misalnya metformin dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare serta asidosis laktat sebesar 20-30%¹⁰. Akarbose dapat menyebabkan perut kembung dan diare¹¹. Golongan sulfonilurea dapat menimbulkan hipoglikemia, ruam kulit, mual, muntah, konstipasi dan sakit kepala¹². Penggunaan antidiabetik dalam jangka waktu panjang dapat menimbulkan kondisi ketidaknyamanan dan risiko timbulnya efek samping obat sehingga dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien¹³.

Pada perjalanan DM tipe 2, apabila kadar glukosa darah pasien tidak terkontrol dengan baik, maka akan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi baik akut maupun kronis¹⁴. Komplikasi kronik yang sering dijumpai pada pasien DM tipe 2 yang menjalani terapi rawat jalan adalah komplikasi makrovaskuler (penyakit arteri koroner, arteri perifer, *stroke*) dan mikrovaskuler (neuropati, nefropati dan retinopati)¹⁵. Komplikasi menimbulkan masalah yang signifikan terhadap kualitas hidup serta peningkatan terjadinya mortalitas¹⁶. Terdapat penelitian di Indonesia yang menyebutkan bahwa pasien DM tipe 2 yang mengalami komplikasi menunjukkan nilai kualitas hidup yang rendah dibandingkan pasien tanpa komplikasi¹⁷. Selain itu terdapat penelitian lainnya yang menyebutkan bahwa kualitas hidup pasien DM tipe 2 dengan komplikasi baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler lebih rendah dibandingkan pasien tanpa komplikasi¹⁸. Oleh karena itu berdasarkan pemaparan hasil penelitian diatas, peneliti

ingin mengetahui perbedaan kualitas hidup pasien DM tipe 2 berdasarkan pola persepan antidiabetik dan terjadinya komplikasi Di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta.

METODE

Rancangan penelitian

Jenis penelitian ini adalah *observational* dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan pada bulan September 2017 Di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta. Penelitian ini telah memperoleh izin Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (Ref: KE/FK/0654/EC/2017) dan izin penelitian RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta (No: 070/2944). Rata-rata jumlah populasi pasien DM tipe 2 pada kunjungan rawat jalan tiap bulan adalah 800 pasien. Berdasarkan perhitungan sampel menggunakan rumus Taro Yamane dengan menggunakan tingkat presisi 0,07 (7%), diperoleh jumlah sampel minimal yaitu 162 responden¹⁹. Untuk mengantisipasi data rekam medik pasien yang tidak lengkap maka peneliti menambah jumlah sampel 10-20%, sehingga jumlah sampel yang dilibatkan dalam penelitian sebesar 200 responden. Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien DM tipe 2 rawat jalan yang memperoleh obat antidiabetik minimal 3 bulan sebelum penelitian berlangsung, berusia ≥ 18 tahun, menyetujui *inform consent* dan bersedia mengisi kuesioner penelitian sedangkan kriteria eksklusi yaitu kondisi umum pasien lemah, dalam kondisi hamil atau menyusui.

Pengumpulan data

Pengambilan sampel penelitian menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pengambilan data kualitas hidup dilakukan secara *concurrent* melalui wawancara dengan pasien pada saat kontrol rutin atau saat menunggu pengambilan obat. Pasien DM tipe 2 yang bersedia menjadi responden mengisi kuesioner dan

menandatangani *inform consent* yang telah disediakan. Data terkait pola persepan dan gambaran komplikasi diperoleh dari rekam medik pasien.

Alat ukur

Kuesioner yang digunakan untuk mengukur kualitas hidup adalah *Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire* (DQLCTQ) yang diperoleh dari adaptasi penelitian Shen dkk²⁰. Di Indonesia kuesioner DQLCTQ digunakan pada penelitian Hartati²¹ dalam versi Bahasa Indonesia dan telah dilakukan uji validasi dan reliabilitas dengan nilai $\alpha=0,82$ ($>0,5$). Kuesioner DQLCTQ terdiri dari delapan domain yang terdiri dari 57 macam pertanyaan. Kualitas hidup pasien dinilai dengan cara menghitung skoring data kuesioner, perhitungan rata-rata pada masing-masing domain dan total nilai kualitas hidup. Skor total secara keseluruhan antara nol (0) yang menunjukkan kualitas hidup terendah sampai 100 yang menunjukkan kualitas hidup tertinggi. Skor yang lebih tinggi menandakan status kesehatan yang lebih baik²⁰.

Analisis data

Analisis data penelitian menggunakan *Statistical Package for the Social Science (SPSS) software version 23*. Data sosiodemografi, gambaran pola persepan dan komplikasi digambarkan secara deskriptif. Analisis perbedaan kualitas hidup berdasarkan pola persepan antidiabetik dan komplikasi menggunakan uji *Kruskal Wallis*, lalu selanjutnya dianalisis menggunakan uji *post hoc* dengan *Mann Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik demografi

Karakteristik demografi pasien DM tipe 2 didominasi oleh jenis kelamin perempuan (56,5%) dan umur ≥ 60 tahun (59%) yang dapat dilihat pada Tabel I. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien DM tipe 2 dengan jenis kelamin perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki^{22,23}. Hal ini disebabkan oleh faktor hormonal, peluang dalam kenaikan indeks masa tubuh yang lebih besar, risiko terkena penyakit jantung, terdapat fase

Tabel I. Data Demografi Pasien DM Tipe 2

Karakteristik Demografi	Jumlah sampel (n=200)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Perempuan	113	56,5
Laki-laki	87	43,5
Umur		
< 40 tahun	5	2,5
40-59 tahun	77	38,5
≥ 60 tahun	118	59
Durasi mengidap		
< 5 tahun	59	29,5
5-10 tahun	81	40,5
>10 tahun	60	30
Penyakit penyerta		
Terdapat penyakit penyerta	168	84
Tanpa penyakit penyerta	32	16
Pendidikan		
SD	41	20,5
SMP	21	10,5
SMA	97	48,5
Perguruan tinggi	41	20,5
Pekerjaan		
Bekerja	101	50,5
Tidak bekerja	99	49,5

menopause serta lebih mudah mengalami depresi^{24,25}. Bertambahnya usia merupakan salah satu faktor penyebab risiko DM tipe 2. Penurunan fungsi fisiologis tubuh menyebabkan gangguan pada fungsi endokrin dalam memproduksi insulin, peningkatan masa lemak tubuh dan terjadinya resistensi insulin^{26,27}.

Terkait dengan durasi mengidap penyakit dan adanya penyakit penyerta, pada penelitian ini paling banyak pasien mengidap DM tipe 2 selama 5-10 tahun (40,5%) dan sebesar 84% pasien mengalami penyakit penyerta. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan durasi mengidap DM tipe 2 yaitu 5-15 tahun memiliki risiko tinggi terkena komplikasi baik akut maupun kronis²⁸. Penyakit penyerta yang sering dijumpai pada pasien DM tipe 2 adalah hipertensi dan hiperlipidemia²⁹. Berdasarkan tingkat pendidikan dan status pekerjaan, pasien yang

terlibat dalam penelitian ini lebih banyak berpendidikan SMA (48,5%) dan berstatus memiliki pekerjaan (50,5%). Pendidikan pasien berkaitan dengan pengetahuan mengenai pengobatan dan kontrol glukosa darah^{30,31}. Dalam pekerjaan terdapat kondisi stress yang dapat menjadi faktor penyebab DM, karena berpotensi meningkatkan kadar glukosa darah dan resistensi insulin³².

Gambaran pola persepsian antidiabetik

Pola persepsian antidiabetik pasien DM tipe 2 Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati dikategorikan menjadi empat kelompok yaitu monoterapi oral, monoterapi insulin, kombinasi oral serta kombinasi oral dengan insulin yang ditampilkan pada Tabel II. Antidiabetik oral yang digunakan meliputi golongan biguanid yaitu metformin, golongan sulfonilurea yaitu glimepirid, glibenklamid, gliklazid dan

Tabel II. Gambaran Pola Peresepan Obat Antidiabetik

Pola Peresepan Antidiabetik	Jumlah sampel (n=200)	Persentase (%)
Monoterapi oral	24	12
Monoterapi insulin	30	15
Kombinasi oral	44	22
Kombinasi oral dengan insulin	102	51

gliquidon, golongan inhibitor alfa glukosidase yaitu akarbose serta golongan thiazolidinedion yaitu pioglitazon. Penggunaan insulin meliputi golongan insulin kerja kombinasi (*pre-mixed insulins*) yaitu insulin aspart protamin (70%)/insulin aspart (30%) dan insulin lispro protamin (50%)/insulin lispro (50%), golongan insulin kerja cepat (*rapid acting*) yaitu insulin aspart dan glulisin, golongan insulin kerja lama (*long acting*) yaitu insulin detemir dan glargin.

Pada penelitian ini pola peresepan yang paling banyak digunakan adalah kombinasi antidiabetik oral dengan insulin (51%). Terdapat beberapa penelitian yang sesuai dengan hasil penelitian ini, bahwa penggunaan kombinasi antidiabetik oral maupun kombinasi dengan insulin lebih besar dibandingkan monoterapi dalam mengontrol glukosa darah pasien³³⁻³⁵. Pemberian terapi antidiabetik pada pasien DM tipe 2 disesuaikan dengan kondisi klinik dan kebutuhan individual sesuai dengan pedoman terapi. Berdasarkan algoritma terapi, pemberian terapi dimulai dengan monoterapi, apabila target glukosa darah belum tercapai maka diberikan terapi kombinasi yang dimulai dengan kombinasi dua antidiabetik lalu dilanjutkan dengan kombinasi tiga antidiabetik atau penggunaan terapi insulin intensif⁵. Penggunaan terapi kombinasi antidiabetik diharapkan dapat mengontrol glukosa darah dengan lebih baik karena patofisiologi DM tipe 2 yang multifaktorial sehingga membutuhkan obat yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda dan mampu bekerja sama dalam menurunkan dan mengontrol kadar glukosa darah³⁶.

Gambaran komplikasi

Gambaran komplikasi pasien DM tipe 2 dibagi menjadi empat kelompok yang terdiri dari komplikasi mikrovaskuler, komplikasi makrovaskuler, komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler serta tanpa komplikasi. Berdasarkan Tabel III, jumlah pasien DM tipe 2 yang mengalami komplikasi lebih sedikit (36,5%) dibandingkan tanpa komplikasi (63,5%). Terdapat penelitian yang mendukung hasil penelitian ini bahwa jumlah pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi di Saudi Arabia lebih banyak dibandingkan pasien yang mengalami komplikasi³⁷.

Pada penelitian ini komplikasi yang banyak dialami oleh pasien adalah komplikasi makrovaskuler (19,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Korea dan Indonesia bahwa komplikasi yang kerap dijumpai pada pasien DM tipe 2 adalah komplikasi makrovaskuler³⁸⁻⁴⁰. Beberapa studi penelitian menunjukkan hasil yang berbeda yaitu jumlah pasien DM tipe 2 yang mengalami komplikasi mikrovaskuler lebih tinggi dibandingkan komplikasi makrovaskuler⁴¹⁻⁴³. Komplikasi makrovaskuler yang terjadi pada penelitian ini meliputi *Coronary Artery Disease* (CAD), *Chronic Heart Failure* (CHF), *stroke*, *Ischemic Heart Disease* (IHD), *Peripheral Arteri Disease* (PAD), infark miokardial, *Deep Vein Thrombosis* (DVT) serta *post ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI). Komplikasi mikrovaskuler meliputi neuropati dan nefropati. Komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada penelitian ini terdiri dari komplikasi nefrologi dan CHF serta komplikasi nefrologi dan PAD. Manifestasi klinik DM tipe 2 ditandai dengan

Tabel III. Gambaran komplikasi pasien DM tipe 2

Komplikasi	Jumlah sampel (n=200)	Persentase (%)
Mikrovaskuler	30	15
Makrovaskuler	39	19,5
Mikrovaskuler dan Makrovaskuler	4	2
Tanpa Komplikasi	127	63,5

hiperglikemia. Pada perjalanan DM tipe 2, kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan dan tidak terkontrol menyebabkan peningkatan jalur poliol, peningkatan pembentukan protein glikasi non enzimatis serta peningkatan proses glikosilasi itu sendiri, yang dapat menyebabkan peningkatan terjadinya stress oksidatif dan pada akhirnya menyebabkan terjadinya komplikasi baik akut maupun kronis. Komplikasi yang disebabkan oleh hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil seperti pada neuropati, nefropati, dan retinopati, dan pembuluh darah besar yaitu penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular⁴⁴. Berdasarkan laporan *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, bahwa sebanyak 9% pasien DM tipe 2 di Inggris, memiliki komplikasi mikrovaskular dalam waktu 9 tahun sejak di diagnosis dan sebanyak 20% pasien DM tipe 2 mengalami komplikasi makrovaskular. Komplikasi makrovaskuler menyebabkan kematian sebesar 59% pada pasien DM tipe 2 di Inggris⁴⁵.

Analisis kualitas hidup berdasarkan pola persepan dan komplikasi

Pengukuran kualitas hidup menggunakan kuesioner DQLCTQ yang mencakup delapan domain yang meliputi fungsi fisik (*physical function*), energi (*energy*), tekanan kesehatan (*health distress*), kesehatan mental (*mental distress*), kepuasan pribadi (*satisfaction*), kepuasan pengobatan (*treatment satisfaction*), efek pengobatan (*treatment flexibility*) dan frekuensi gejala penyakit (*frequency of symptoms*). Nilai rata-rata kualitas hidup 200 responden penelitian adalah (65,7 (7,7)) dengan rata-rata nilai domain fungsi

fisik (57,6 (27,1)), energi (57,9 (10,1)), tekanan kesehatan (87,6 (10,2)), kesehatan mental (81,3 (10,3)), kepuasan pribadi (70,5 (8)), kepuasan pengobatan (74,7 (13,7)), efek pengobatan (46 (9,1)) dan frekuensi gejala penyakit (62,2 (24)). Pola persepan dan komplikasi dalam penelitian ini memberikan pengaruh yang berbeda-beda dalam setiap domain yang diukur.

Kualitas hidup berdasarkan pola persepan

Rata-rata nilai kualitas hidup tertinggi terdapat pada pasien DM tipe 2 yang memperoleh terapi kombinasi antidiabetik oral yang tersaji pada Tabel IV. Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* perbedaan kualitas hidup antara keempat kelompok pola persepan tidak berbeda secara signifikan ($p=0,057$). Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, bahwa pasien DM tipe 2 yang memperoleh monoterapi oral menunjukkan skor kualitas hidup yang lebih tinggi dibandingkan kombinasi oral. Pasien dengan monoterapi antidiabetik memiliki kontrol glikemik yang baik sehingga hanya membutuhkan satu macam obat untuk mengontrol glukosa darah. Potensial efek samping yang dirasakan minimal sehingga berdampak pada peningkatan kualitas hidup dibandingkan pasien yang menggunakan kombinasi dua hingga tiga antidiabetik untuk mengontrol glukosa darah^{46,47}. Terdapat pula penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa nilai kualitas hidup pasien yang menggunakan monoterapi insulin lebih tinggi dibandingkan pasien yang menggunakan kombinasi tiga antidiabetik oral⁴⁰. Berdasarkan hasil studi sebelumnya, penggunaan insulin dapat mengontrol glukosa darah yang dibuktikan

Tabel IV. Perbedaan kualitas hidup berdasarkan pola persepan

Domain kualitas hidup	Pola persepan antidiabetik (rata-rata (SD))				Nilai p
	Monoterapi		Kombinasi		
	Oral	Insulin	Oral dengan oral	Oral dengan insulin	
Fisik	49,7 (30,4)	57,8 (28,9)	64,5 (26,6)	57,9 (24,1)	0,110
Energi	56,3 (10)	60,8 (11,8)	56,4 (10,7)	57,3 (8,3)	0,557
Tekanan kesehatan	87,1 (13,7)	85,2 (7,4)	89,3 (8,6)	87,4 (10,8)	0,077
Kesehatan mental	79 (11,7)	81,5 (12,6)	84,1 (9,9)	80,7 (9,7)	0,331
Kepuasan pribadi	72,2 (7,4)	70,3 (8,4)	71,8 (6,5)	69,2 (8,1)	0,108
Kepuasan pengobatan	82,1 (9,4)	79,1 (12,2)	75,9 (12,7)	70,3 (13,7)	0,000*
Efek pengobatan	44,6 (7,3)	46,1 (7,1)	46,9 (10,3)	45,1 (8,9)	0,755
Frekuensi gejala	71,2 (11,6)	66,1 (11,5)	69,3 (12)	65,1 (12,6)	0,075
Nilai kualitas hidup	66,1 (7,2)	66,4 (7,9)	68,1 (5,9)	65,2 (6,4)	0,057

Keterangan : * = berbeda bermakna ($p < 0,05$)

dengan penurunan kadar HbA1c, sehingga secara tidak langsung berdampak positif pada peningkatan nilai kualitas hidup⁴⁸.

Studi lain menyebutkan bahwa skor kualitas hidup pasien dengan kombinasi insulin dengan oral menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi insulin⁷. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi insulin dengan antidiabetik oral menunjukkan hasil klinis yang lebih baik karena dapat meningkatkan sel beta pankreas, mengurangi glukotoksisitas, mencegah kerusakan endotel dan menekan proses inflamasi sehingga dapat mempengaruhi kepuasan pengobatan yang berdampak pada peningkatan kualitas hidup⁴⁹. Penggunaan kombinasi antidiabetik lebih dianjurkan daripada meningkatkan dosis obat karena dapat menimbulkan toksisitas dan efek samping obat. Terapi kombinasi menggunakan dua jenis antidiabetik memberikan manfaat yang lebih baik dalam mengontrol kadar glukosa darah, memperbaiki fungsi sel beta pankreas serta meningkatkan kualitas hidup. Hal ini disebabkan karena patofisiologi DM tipe 2 yang multifaktorial, sehingga membutuhkan terapi kombinasi dengan mekanisme kerja

yang berbeda dalam mengontrol glukosa darah³⁶.

Pada domain fungsi fisik, pasien dengan monoterapi oral lebih terbatas dalam melakukan aktivitas atau pekerjaan sehari-hari, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,110$). Berbeda dengan studi sebelumnya bahwa pasien dengan monoterapi baik insulin maupun oral dapat melakukan aktivitas dengan baik dibandingkan terapi kombinasi antidiabetik^{46,47}. Pada domain energi, monoterapi oral dan kombinasi oral sering merasa lelah, kurang bersemangat serta kurang bertenaga/berenergi dalam melakukan kegiatan apapun yang diinginkan, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,557$). Sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya, pada domain energi pasien yang menerima monoterapi antidiabetik lebih merasa lelah dan kurang berenergi dalam menjalankan aktivitas¹⁷.

Pada domain tekanan kesehatan, kelompok monoterapi insulin kurang berbesar hati dalam menerima kondisi kesehatannya, merasa ketakutan, putus asa dalam menghadapi masalah serta frustrasi karena penyakit DM yang dialaminya, namun tidak

terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,077$). Berbeda dengan studi sebelumnya, bahwa pasien yang menerima monoterapi oral menunjukkan nilai domain tekanan kesehatan yang lebih tinggi dibandingkan kombinasi antidiabetik⁴⁶. Pada domain kesehatan mental, kelompok monoterapi insulin dan kombinasi oral lebih merasa tenang, damai, bahagia, tidak merasa cemas, ketakutan, sedih dan rendah hati dalam menghadapi penyakit DM, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,331$). Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa pasien dengan kombinasi antidiabetik menunjukkan nilai domain kesehatan mental yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi antidiabetik^{46,47}.

Pada domain kepuasan pribadi, kelompok monoterapi oral merasa puas terhadap keadaan yang dialami yaitu merasa bahwa penyakit DM yang dialami tidak membahayakan dirinya, puas terhadap waktu yang dihabiskan untuk memeriksakan diri ke dokter, dapat mengatur atau mengendalikan penyakit DM dengan menggunakan obat dan pola hidup yang baik, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,108$). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nilai domain kepuasan pribadi pasien dengan monoterapi antidiabetik lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi antidiabetik oral^{7,17}.

Pada domain efek pengobatan, kelompok monoterapi oral menunjukkan kurang merasakan efek pengobatan terkait penyakit DM tipe 2, namun secara statistika tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,755$). Sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa pasien yang menerima monoterapi antidiabetik kurang merasakan efek pengobatan yang diterima^{17,46}. Pada domain frekuensi gejala penyakit, kelompok monoterapi insulin dan kombinasi oral dengan insulin lebih sering mengalami gejala penglihatan kabur, mual, lemah, lesu, haus, mulut kering, sangat lapar, sering buang air kecil, serta sering merasa kesemutan pada tangan dan kaki, namun secara statistika tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,075$). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa

pasien yang menggunakan kombinasi oral lebih sering mengalami gejala hiperglikemia⁷.

Berdasarkan Tabel IV, dari kedelapan domain kualitas hidup, terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,000$) pada domain kepuasan pengobatan. Berdasarkan uji *post hoc* dengan *Mann Whitney* terdapat perbedaan kualitas hidup pada kelompok monoterapi oral dengan kombinasi oral dan insulin ($p=0,000$) serta antara monoterapi insulin dengan kombinasi oral dan insulin ($p=0,002$). Pada domain kepuasan pengobatan, pasien yang menerima monoterapi oral merasa penyakit DM yang dialami lebih terkontrol dengan menggunakan terapi yang dijalani, lebih merasa puas dengan pengobatan yang diterima serta memiliki harapan terhadap pengobatan di masa yang akan datang dalam memperbaiki kondisi diabetes yang dialami. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, bahwa pasien yang memperoleh monoterapi antidiabetik lebih merasa puas dengan pengobatan yang diterima^{46,47}.

Kualitas hidup berdasarkan komplikasi

Pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi memiliki rata-rata nilai kualitas hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan adanya komplikasi yang disajikan pada Tabel V. Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* tidak terdapat perbedaan kualitas hidup yang signifikan pada keempat kelompok komplikasi ($p=0,104$). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa kualitas hidup pasien DM tipe 2 yang mengalami komplikasi menunjukkan nilai yang lebih rendah dibandingkan pasien tanpa komplikasi⁵⁰. Hal ini didukung oleh studi *systematic review* di Iran, yang menyatakan bahwa pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi memiliki nilai kualitas hidup yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan komplikasi⁵¹.

Pada penelitian ini pasien DM tipe 2 dengan komplikasi mikrovaskuler memiliki nilai kualitas hidup yang paling rendah dibandingkan komplikasi lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa pasien DM tipe 2 di Yunani dan Saudi Arabia yang sebagian besar memiliki komplikasi

mikrovaskuler (neuropati perifer dan retinopati) memiliki kualitas hidup rendah dibandingkan dengan komplikasi makrovaskuler dan tanpa komplikasi^{52,53}. Pada Tabel V menunjukkan pasien tanpa komplikasi memiliki rata-rata nilai kualitas hidup yang tinggi pada hampir semua domain kecuali tekanan kesehatan, kepuasan pribadi dan efek pengobatan.

Pada domain fungsi fisik, terkait pengaruh penyakit DM, pasien dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler lebih terbatas dalam melakukan aktivitas atau pekerjaan sehari-hari, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,125$). Berbeda dengan penelitian terdahulu, yang menyebutkan bahwa pasien yang mengalami komplikasi makrovaskuler menunjukkan nilai domain fungsi fisik yang paling rendah, sehingga lebih terbatas dalam melakukan aktivitas sehari-hari¹⁷. Pada domain energi, pasien dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler serta komplikasi mikrovaskuler lebih sering merasa capek, lelah, kurang bersemangat serta kurang bertenaga/berenergi dalam melakukan kegiatan apapun yang diinginkan, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,085$). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pasien dengan komplikasi makrovaskuler serta pasien dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler merasa lebih sering capek, lelah dan kurang berenergi dalam melakukan kegiatan¹⁷.

Pada domain tekanan kesehatan, pasien dengan komplikasi mikrovaskuler kurang merasa berbesar hati dalam menerima kondisi kesehatannya, merasa takut dan frustrasi karena penyakit diabetes yang dideritanya serta putus asa dalam menghadapi masalah, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,144$). Berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa pasien yang mengalami komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler merasa takut dan frustrasi karena penyakit diabetes yang dideritanya¹⁷. Pada domain kepuasan pribadi, pasien dengan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler lebih merasa puas terhadap

keadaan yang dialami, merasa bahwa penyakit DM tipe 2 yang dialami tidak membahayakan dirinya, puas terhadap waktu yang dihabiskan untuk memeriksakan diri ke dokter, dapat mengatur atau mengendalikan diabetes dengan menggunakan obat dan pola hidup yang baik, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,488$). Lain halnya dengan penelitian sebelumnya bahwa pasien yang mengalami komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler merasa tidak puas dengan penyakit DM tipe 2 yang dialami karena dapat membahayakan dirinya¹⁷.

Pada domain kepuasan pengobatan, pasien dengan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler merasa tidak terkontrol dengan menggunakan terapi yang dijalani, merasa tidak puas dengan pengobatan yang diterima serta kurang memiliki harapan terhadap pengobatan di masa yang akan datang dalam memperbaiki kondisi diabetes yang dialami, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,850$). Pada domain efek pengobatan, pasien DM tipe 2 dengan komplikasi mikrovaskuler kurang merasakan efek pengobatan terkait penyakit DM tipe 2, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,211$). Hasil penelitian terdahulu memaparkan bahwa nilai domain kepuasan pengobatan dan domain efek pengobatan pada pasien yang mengalami komplikasi makrovaskuler paling rendah dibandingkan kelompok lainnya¹⁷.

Pada domain frekuensi gejala, pasien dengan komplikasi makrovaskuler serta pasien dengan komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler sering mengalami gejala penglihatan kabur, mual, lemah, lesu, haus, mulut kering, sangat lapar, sering buang air kecil, serta sering merasa kesemutan pada tangan dan kaki dibandingkan kelompok lainnya, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,835$). Sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya, bahwa pasien yang mengalami komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler lebih sering mengalami gejala hiperglikemia¹⁷.

Tabel V. Perbedaan kualitas hidup berdasarkan komplikasi

Domain Kualitas Hidup	Jenis Komplikasi (rata-rata (SD))				Nilai p
	Mikrovaskuler	Makrovaskuler	Mikrovaskuler dan Makrovaskuler	Tanpa komplikasi	
Fisik	50,6 (27,6)	55,9 (23,4)	45,9 (37,6)	61,5 (27)	0,125
Energi	54,9 (9,7)	56,3 (9,1)	53 (10)	59,1 (10,2)	0,085
Tekanan kesehatan	84,6 (9,8)	88,5 (8,9)	87,5 (14)	88,2 (10,6)	0,144
Kesehatan mental	76,5 (12,7)	81,4 (9,1)	71 (12,4)	82,5 (9,6)	0,003*
Kepuasan pribadi	69,3 (7,2)	71,1 (5,6)	73,3 (8,9)	70,9 (8,2)	0,488
Kepuasan pengobatan	74,3 (12,6)	73,8 (14,3)	65,3 (21,9)	75 (13,6)	0,850
Efek pengobatan	43,5 (8,9)	44,7 (7,5)	48 (10,5)	47,2 (9,6)	0,211
Frekuensi gejala	67,5 (12,2)	66,2 (10,2)	67,9 (6,3)	68,1 (12,5)	0,835
Nilai kualitas hidup	63,8 (7,3)	65,9 (5,3)	64,4 (7,8)	67,5 (6,9)	0,104

Keterangan : * = berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Pada delapan domain kualitas hidup, terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,003$) pada domain kesehatan mental. Berdasarkan uji *post hoc* dengan *Mann Whitney* terdapat perbedaan kualitas hidup antara komplikasi makrovaskuler dengan komplikasi mikrovaskuler ($p=0,011$) dan antara komplikasi mikrovaskuler dengan tanpa komplikasi ($p=0,001$). Pasien dengan komplikasi makrovaskuler dan tanpa komplikasi lebih merasa tenang, damai, bahagia, tidak merasa cemas, takut, sedih dan redah hati dalam menghadapi penyakit diabetes dibandingkan kelompok lainnya. Penelitian sebelumnya yang dilakukan di Indonesia menyebutkan bahwa pasien dengan komplikasi mikrovaskuler merasa kurang bahagia, cemas, ketakutan dan sedih dalam menghadapi penyakit diabetes yang dideritanya¹⁷. Didukung oleh penelitian lainnya bahwa pasien DM tipe 2 yang mengalami komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler cenderung mengalami

depresi, cemas dan merasakan rasa nyeri akibat komplikasi yang dialami sehingga dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup pasien^{54,55}. Studi lain menyatakan bahwa seseorang yang menderita DM dalam jangka waktu yang lama memiliki tingkat kecemasan yang tinggi, sehingga berdampak pada penurunan kualitas hidup⁵⁶.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah terdapat beberapa variabel yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti yang dapat mempengaruhi hasil analisis seperti kepatuhan pengobatan, aspek sosial dan ekonomi, diet, aktivitas fisik dan gaya hidup pasien. Namun, hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran mengenai gambaran kualitas hidup pasien yang dapat dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu kondisi pasien, peresepan antidiabetik dan adanya komplikasi serta penelitian ini dapat memberikan informasi untuk penelitian selanjutnya.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan sebesar 48,5% pasien DM tipe 2 memperoleh peresepan kombinasi antidiabetik oral dengan insulin. Komplikasi yang banyak diderita pasien adalah makrovaskuler (19,5%). Rata-rata nilai kualitas hidup pasien DM tipe 2 pada penelitian ini adalah 65,7. Terdapat perbedaan kualitas hidup berdasarkan peresepan antidiabetik pada domain kepuasan pengobatan ($p=0,000$) antara kelompok monoterapi oral dengan kombinasi oral dan insulin ($p=0,000$) serta monoterapi insulin dengan kombinasi oral dan insulin ($p=0,002$). Terdapat perbedaan kualitas hidup berdasarkan komplikasi pada domain kesehatan mental ($p=0,003$) antara komplikasi makrovaskuler dengan mikrovaskuler ($p=0,011$) serta antara komplikasi mikrovaskuler dengan tanpa komplikasi ($p=0,001$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu jalannya penelitian ini yaitu responden penelitian serta RSUD Panembahan Senopati Bantul Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

- Gregg EW. The Changing Tides of the Type 2 Diabetes Epidemic d Smooth Sailing or Troubled Waters Ahead? Kelly West Award Lecture 2016. *Diabetes Care*. 2017;40:1289-1297.
- 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.
- Inzucchi SE., Bergenstal RM., Buse JB., et al.,. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.
- Davies M., Alessio DAD., Fradkin J, Kernan WN., Mathieu C. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018.
- American Diabetes Association. Standar of Medical Care in Diabetes-2018. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):14-37.
- Hayek AA Al., Robert AA., Saeed A Al., Alzaid AA., Sabaan FS Al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life among Saudi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Cross-Sectional Survey. *Diabetes Metab J*. 2014;38:220-229.
- Perwitasari DA., Adikusuma W., Rikifani S., Supadmi W. Quality of Life and Adherence of Diabetic Patients in Different Treatment Regimens Kualitas Hidup dan Kepatuhan Pasien Diabetes Melitus dengan Pengobatan yang Berbeda. *Indones J Clin Pharm*. 2014;3(4):107-113.
- Goudswaard A., Furlong N., Rutten G., Stolk R, Valk G. Review : Insulin monotherapy and insulin combined with oral hypoglycemic agents provide similar glyceemic control Review : Short-acting insulin analogues reduce glycosylated hemoglobin more than regular human insulin but only in adults with type 1 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;142(3):62-63.
- Sepulveda E., Poinhos R., Pais-ribeiro J., Freitas P., Carvalho D. Health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetic patients in a Portuguese central public hospital. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:219-226.
- Fatima M., Sadeeqa S., Ur S., Nazir R. Metformin and its gastrointestinal problems : A review . *Biomed Res*. 2018;29(11):2285-2289.
- Gao X., Cai X., Yang W., Chen Y., Han X., Ji L. Meta-analysis and critical review on the ef fi cacy and safety of alpha-glucosidase inhibitors in Asian

- and non-Asian populations. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):321-331.
12. Yadav M., Saraswat N., Wal P., Rai A., Singh D. A Comparative Study of Drug Interaction and Side Effect of Drug for Treatment of Diabetes Mellitus: A Review. *Int Res J Pharm.* 2018;9(6):14-16.
 13. Akinci F., Yildirim A., Go H. Assessment of health-related quality of life (HRQoL) of patients with type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79:117-123.
 14. Chappidi M., Shivananjiah S., Thirthahalli C., et al., Complications of diabetes mellitus among patients attending the out- patient department of a tertiary care hospital. *Int J Community Med Public Heal.* 2018;5(1):341-348.
 15. Liu Z., Fu C., Wang W., Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8(62):1-9.
 16. Younis B Bin., Arshad R., Yousuf H., Salman F., Masood J., Khurshid S. Impact of type 2 diabetes mellitus on quality of life in people with diabetes presenting to a specialist diabetes clinic. *Turkish J Med Sci.* 2017;47:123-126.
 17. Andayani TM. Health-Related Quality of Life of Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients at Dr . Sardjito Hospital , Yogyakarta , Indonesia : An Insulin-Based Therapy Approach Kualitas Hidup Terkait Kesehatan dari Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. *Indones J Clin Pharm.* 2017;6(4):231-239.
 18. Prajapati VB., Blake R., Acharya LD., Seshadri S. Assessment of quality of life in type II diabetic patients using the modified diabetes quality of life (MDQoL)-17 questionnaire. *Brazilian J Pharm Sci.* 2015;53(4):1-9.
 19. Habib M., Pathik B., Maryam H. *Research Methodology - Contemporary Practices: Guidelines for Academic Researchers.* Cambridge Scholars Publishing; 2014.
 20. Shen W., Kotsanos JG., Huster WJ., Mathias SD., Andrejasich CM., Patrick DL. Development and validation of the diabetes quality of life clinical trial questionnaire. *Med Care.* 1999;37(4):45-66.
 21. Hartati T. Kualitas Hidup Penderita DM Tipe 2: Perbandingan Antara Penderita Kadar Gula Darah Terkendali dan Tidak Terkendali [tesis]. 2003.
 22. Lu Y., Wang N., Chen Y., et al., Health-related quality of life in type-2 diabetes patients : a cross-sectional study in East China. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(38):1-7.
 23. Hestiana D. Jurnal of Health Education. *J Heal Educ.* 2017;2(2):138-145.
 24. Harreiter J., Kautzky-willer A., Kautzky-willer A. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(5):1-15.
 25. Nishtar S. Diabetes is a serious women's health issue. *Diabetes Voice.* 2017;64(3):4-5.
 26. Lascar N., Brown J., Pattison H., Barnett AH., Bailey CJ., Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):69-80.
 27. Nandimath V., Swamy C., Nandimath S., Jatti G., Jadhav S. Evaluation of certain risk factors of type 2 diabetes mellitus : a case control study. *Int J Med Sci Public Heal.* 2016;5(7):3-8.
 28. Al-saeed AH., Constantino MI., Molyneaux L., et al., An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality : The Impact of Youth Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016:1-7.
 29. Song Y, Liu X., Zhu X., et al., Increasing trend of diabetes combined with hypertension or hypercholesterolemia : NHANES data analysis 1999-2012. *Sci Rep.* 2016;6(1):1-9.
 30. Kassahun T., Gesesew H., Mwanri L.,

- Eshetie T. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):1-11.
31. Isnaini N., Ratnasari. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua Risk factors was affects of diabetes mellitus type 2. *J Keperawatan dan Kebidanan Aisyiyah.* 2018;14(1):59-68.
 32. Falco G., Pirro P., Castellano E., M A., Borretta G., Gianotti L. The Relationship between Stress and Diabetes Mellitus. *J Neurol Psychol.* 2015;3(1):1-7.
 33. Faridah IN., Dewintarsi V. Quality of Life Analysis In Diabetes Mellitus Type 2 Patients Using Monotherapy and Combination Treatment of Medicine. *Indones J Pharm.* 2017;28(2):119.
 34. Prachi D., Chirag D., Aarti P., Desai S. A Drug Prescribing Pattern Study in Diabetes Mellitus: An Outpatient Study. *J Pharm Sci Biosci Res.* 2015;5(1):115-118.
 35. Rani .J, Reddy S. Prescribing pattern of antidiabetic drugs in urban population of Hyderabad. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2015;5(1):5.
 36. Soelistijo .S, Novida H., Rudijanto A., Soewondo P., Suastika K., Manaf A. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015.* Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI); 2015.
 37. Siddiqui MA., Ul A., Siddiqui H., Rwelly F., Clay A. Frequency of diabetes, complications and vascular risk factors in male and female population of Al-Jouf , Saudi Arabia. *Int J Med Dev Ctries.* 2018;2(1):27-32.
 38. Kim JH., Kim DJ., Jang HC., Choi SH. Epidemiology of Micro- and Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes in Korea. *Diabetes Metab J.* 2011;35:571-577.
 39. Rhee SY., Chon S., Kwon MK., et al., Prevalence of Chronic Complications in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Based on the Korean National Diabetes Program. *Diabetes Metab J.* 2011;35(5):504.
 40. Andayani TRIM., Izham M., Ibrahim M., Asdie AH. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2010:139-145.
 41. Maniarasu K., Muthunarayanan L. Prevalence of Certain Chronic Complications of Diabetes among Type 2 Diabetic Patients in Rural Population of Kancheepuram District, Tamil Nadu- A Cross Sectional Study. *Int J Med Public Heal.* 2017;7(1):41-46.
 42. Zhuo X., Zhang P., Hoerger TJ. Lifetime Direct Medical Costs of Treating Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Am J Prev Med.* 2013;45(3):253-261.
 43. Selim S., Abougambou .I, Hassali MA., Azhar S., Sulaiman S., Abougambou AS. Prevalence of Vascular Complications among Type 2 Diabetes Mellitus Outpatients at Teaching Hospital in Malaysia. *J Diabetes Metab.* 2011;2(1):2-5.
 44. Jung HS. Review Article Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab.* 2015;30:167-174.
 45. Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
 46. Sari R., Thobari .J, Andayani T. Evaluasi Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang diterapi Rawat Jalan dengan Anti Diabetik Oral Di Rsup Dr. Sardjito. *J Manaj dan Pelayanan Farm.* 2011;1(1):35-42.
 47. Adikusuma W., Perwitasari D., Supadmi W. Pengukuran Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang Mendapat Antidiabetik Oral Di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah

- Bantul Yogyakarta. *J Ilm Ibnu Sina*. 2016;1(1):1-8.
48. Lau ANC., Tang T., Pharmd HH., Thorpe K, Mhsc CHYY. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. *Can Med Assoc J*. 2012;184(7):767-776.
49. Owens DR. Clinical Evidence for the Earlier Initiation of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):776-785.
50. Nasralla Saleh MS., Alwahedi Z. Quality of Life Predictors and Glycemic Control among Type 2 Diabetic Patients Attending Primary Health Care Centers in Qatar. *Prim Heal Care Open Access*. 2016;6(2):1-5.
51. Kiadaliri AA., Najafi B., Mirmalek-Sani M. Quality of life in people with diabetes: a systematic review of studies in Iran. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):54.
52. Lyrakos G., Hatziagelaki2 E., Damigos D., Papazafiropoulou A., Bousboulas S., Batistaki C. Predictors of health-related quality of life in Diabetic Neuropathy type II diabetic patients in Greece. *Heal Sci J*. 2013;7(3):327-341.
53. Al-Shehri FS. Quality of Life among Saudi Diabetics. *J Diabetes Mellit*. 2014;4(3):225-231.
54. Lindsay G., Inverarity K., McDowell JRS. Quality of Life in People with Type 2 Diabetes in Relation to Deprivation, Gender, and Age in a New Community-Based Model of Care. *Nurs Res Pract*. 2011;2011:1-8.
55. Redekop W., Koopmanschap M., Stolk R., Rutten G., Niessen L. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Dutch Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):458-463.
56. Claudia A., Maia CDO., Braga ADA., et al., Comorbidity of Depression and Anxiety : Association with Poor Quality of Life in Type 1 and 2 Diabetic Patients. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal*. 2013;9:136-141.

Insidensi dan Faktor Risiko Infeksi Luka Operasi pada Bedah Obstetri dan Ginekologi di Rumah Sakit

Incidence and Risk Factors for Surgical Site Infections from Obstetric and Gynecological Surgeries in Hospital

Farahdina Chairani¹, Ika Puspitasari^{2*}, Rizka Humardewyanti Asdie³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta

³ Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran UGM, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Submitted: 23-07-2019

Revised: 25-09-2019

Accepted: 20-12-2019

Korespondensi : Ika Puspitasari : Email : ika.puspitasari@gmail.com

ABSTRAK

Infeksi Luka Operasi (ILO) merupakan salah satu tipe dari *Healthcare-associated infections* (HAIs) yang menyebabkan morbiditas pasca operasi. ILO banyak dilaporkan terjadi di negara berkembang dengan insidensi gabungan sebesar 11,8 kejadian dari 100 prosedur operasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor risiko dari ILO pada pasien yang menjalani bedah obstetri dan ginekologi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif menggunakan rekam medis pasien selama periode 1 Januari 2017-31 Desember 2018. Sebanyak total 102 pasien menjalani prosedur bedah obstetri dan ginekologi pada periode penelitian. Insidensi dari ILO pada penelitian *cross sectional* ini adalah 9,80%. Bedah obstetri memiliki insidensi ILO lebih rendah dibandingkan bedah ginekologi (1,96% versus 7,84%). Faktor risiko dari ILO yang teridentifikasi dengan analisis bivariat adalah komorbiditas ($P= 0,03$), prosedur operasi bersamaan (OR 8,25), *intraoperative blood loss* (OR 0,51), transfusi darah perioperatif (OR 18,6), dan durasi pemberian antibiotik profilaksis (OR 1,22). Hasil analisis multivariat menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara *intraoperative blood loss* dengan ILO (OR 0,038, CI 95% 0,002-0,761; $P= 0,032$). Insidensi dan faktor risiko ILO dari penelitian retrospektif pada bedah obstetri dan ginekologi ini dapat dilaporkan secara simultan. Beberapa faktor risiko yang teridentifikasi pada penelitian ini dapat membantu stratifikasi risiko ILO di rumah sakit.

Kata kunci: antibiotic; infeksi luka operasi; *healthcare associated infection*

ABSTRACT

Surgical Site Infection (SSI) is a type of Healthcare-associated infections (HAIs) which caused postoperative morbidity. SSI is widely reported in developing countries with a combined incidence of 11.8 episodes per 100 surgical procedures. This study aimed to identify risk factors for SSI in patients undergoing obstetric and gynecological surgeries at Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta. Data collection was conducted retrospectively using patient's medical records during the period of January 1, 2017 to December 31, 2018. A total of 102 patients underwent obstetric and gynecological surgeries in the study period. The incidence of SSI in the cross-sectional study was 9.80%. Obstetric surgeries had a lower SSI incidence compared to gynecological surgeries (1.96% versus 7.84% respectively). The risk factors for SSI identified in the bivariate analysis were comorbidity ($P= 0.03$), concomitant surgery (OR 8.25), intraoperative blood loss (OR 0.51), perioperative blood transfusion (OR 18.6), and duration of prophylactic antibiotics (OR 1.22). The results of multivariate analysis showed a significant relationship between intraoperative blood loss and SSI (OR 0.038, CI 95% 0.002-0.761; $P= 0.032$). Incidence and risk factors from our retrospective study on obstetric and gynecological surgeries can be reported simultaneously. Some of the risk factors identified in this study can be helpful for SSI risk stratification in hospital.

Keywords: antibiotic; surgical site infections; health care associated infection

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa Infeksi Luka Operasi (ILO) merupakan tipe HAI (*Healthcare-associated infection*) yang banyak terjadi di negara

berkembang dengan insidensi gabungan sebesar 11,8 kejadian dari 100 prosedur operasi¹. ILO adalah infeksi pada daerah insisi atau *organ-space* yang terjadi pada pasien setelah pembedahan. Menurut beberapa studi,

ILO menyebabkan peningkatan LOS (*Length of Stay*) di rumah sakit dari 1,5 hingga 16,6 hari. Prevalensi ILO di Indonesia diperkirakan sekitar 2,3-18,3% dan merupakan infeksi nosokomial yang paling umum terjadi, terhitung sebesar 38% dari HAI^{2,3}.

Salah satu prosedur pembedahan yang sering dilakukan di Indonesia adalah bedah obstetri dan ginekologi. Pada bedah obstetri seperti *C-section*, prevalensi kejadian ILO bervariasi antara 10-20% di negara berpendapatan rendah-menengah⁴. Sedangkan menurut data CDC (*Center for Disease Control*), ILO pada bedah ginekologi seperti *hysterectomy* terjadi sebesar 1,7% di negara maju seperti Amerika¹.

Berdasarkan CDC *Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection 2017*, kejadian ILO dapat dicegah hingga 50% dengan cara memilih antibiotik profilaksis yang tepat dan sesuai dengan strategi *evidence based*⁵. Menurut Anderson dkk (2014) dan Berrios-Torres dkk (2017), terdapat faktor-faktor risiko terpilih yang dapat dikaji hubungannya dengan tingkat kejadian ILO^{5,6}. Studi-studi penelitian yang melaporkan kejadian ILO pada bedah obstetri dan ginekologi secara simultan jumlahnya masih sangat terbatas. Data tersebut diperlukan untuk meningkatkan kualitas dari suatu prosedur pembedahan dan menurunkan angka kejadian ILO. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui insidensi dan faktor risiko terjadinya ILO pada pasien yang menjalani bedah obstetri dan ginekologi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan analitik *cross sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Februari-April 2019.

Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien bedah obstetri dan ginekologi selama periode 1 Januari 2017-31 Desember 2018.

Subyek Penelitian

Berdasarkan perhitungan besaran sampel, jumlah minimal subyek dalam penelitian ini adalah 97 dengan tingkat kepercayaan 95%. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien wanita dengan usia ≥ 18 tahun dan mendapatkan antibiotik profilaksis untuk pembedahan. Kriteria eksklusinya yaitu pasien yang menjalani rawat inap kurang dari 24 jam setelah prosedur operasi, pasien yang meninggal kurang dari 3 hari setelah menjalani prosedur operasi, pasien yang memiliki infeksi di tempat lain sebelumnya seperti *episiotomy* dan infeksi jahitan operasi, dan pasien dengan rencana pemasangan implan. Penelitian ini telah memperoleh izin dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Jenis Prosedur Pembedahan

Jenis prosedur bedah obstetri yang termasuk dalam penelitian adalah *cesarean section* dan untuk prosedur bedah ginekologi yaitu *vaginal hysterectomy*, *abdominal hysterectomy*, dan *laparotomy*.

Komorbidity

Komorbidity perioperatif pada penelitian ini adalah penyakit penyerta yang diderita pasien seperti hipertensi (esensial atau diinduksi kehamilan), obesitas, hipertiroid, infeksi saluran kemih, pneumonia, anemia, adanya diagnosa penyakit sistemik (ginjal, jantung, atau hati), *rheumatoid arthritis*, dan kanker.

Analisis Statistik

Data individu yang memenuhi kelengkapan berdasarkan kriteria inklusi dianalisis menggunakan *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). Analisis bivariat (*Fisher's Exact Test*) digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel tergantung dan faktor risiko, kemudian variabel yang memiliki nilai $P < 0,1$ (dengan ILO sebagai variabel *outcome*) dilakukan uji multivariat (regresi logistik). Hubungan dikatakan bermakna apabila nilai $P < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Demografi

Sebanyak total 102 pasien wanita menjalani prosedur bedah obstetri dan ginekologi dalam penelitian ini. Usia pasien berkisar antara 19 hingga 74 tahun (rata-rata \pm standar deviasi: $36,7 \pm 10,98$). Satu pasien yang menderita ILO meninggal selama menjalani perawatan di rumah sakit akibat syok sepsis dan *multiple organ failure* pada periode penelitian (1/102;0,98%). Semua jenis pembedahan pada penelitian ini termasuk dalam kategori bersih terkontaminasi. Rata-rata durasi rawat inap post operasi pada pasien dengan ILO lebih panjang 11,70 hari dibandingkan pada pasien tanpa ILO (15,70 hari *versus*. 4,0 hari).

Insidensi

Insidensi ILO 10 dari 102 pasien (9,80%). Tingkat kejadian ILO pada bedah obstetri lebih rendah dibandingkan dengan bedah ginekologi (2/102;1,96% vs 8/102;7,84%). Semua pasien ILO menjalani pemeriksaan mikrobiologi dengan hasil *Enterobacter cloacae* ssp *cloacae* (subyek 1), *Pseudomonas aeruginosa* (subyek 2), *Enterobacter aerogens* (subyek 12), *Proteus mirabilis* (subyek 36), *Escherichia coli* (subyek 37, 44 dan 57), *Klebsiella pneumonia* ssp *pneumonia* dan *Enterobacter faecalis* (subyek 43), *E. cloacae* ssp *cloacae* dan *Citrobacter freundii* (subyek 62) serta *Staphylococcus aureus* (subyek 4).

Faktor Risiko

Analisis Bivariat

Pasien yang memiliki komorbiditas beresiko terkena ILO dibandingkan pasien tanpa komorbiditas ($P=0,03$). Prosedur operasi bersamaan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya ILO (OR 8,25). Pasien dengan *intraoperative blood loss* >1500 mL memiliki risiko lebih besar terkena ILO dibandingkan dengan pasien yang kehilangan volume darah intraoperatif ≤ 1500 mL (OR 18,6). *Odds ratio* dari ILO hampir 4 kali lebih tinggi pada pasien yang menerima transfusi darah perioperatif dibandingkan pasien yang tidak menerima transfusi darah perioperatif. Durasi pemberian antibiotik profilaksis >24 jam

memiliki risiko terjadinya ILO lebih besar dibandingkan dengan durasi pemberian ≤ 24 jam.

Analisis Multivariat

Hasil yang diperoleh dari analisis multivariat (Tabel IV) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko ILO sebanyak 32 kali lipat pada pasien yang kehilangan volume darah intraoperatif >1500 (OR 0,038, CI 95%, 0,002-0,761; $P=0,02$).

Diskusi

Sebuah studi *cohort* pada wanita yang menjalani bedah C-Section di perbatasan Thai-Myanmar menunjukkan bahwa tingkat kejadian ILO sebesar 5,9%⁷. Penelitian lain di Tanzania melaporkan dari 774 pasien yang menjalani bedah C-Section, insidensi ILO tercatat sebesar 10,9%⁸. Sedangkan studi di India menunjukkan insidensi ILO yang serupa dengan hasil penelitian ini yaitu 1,23% pada bedah obstetri. Salah satu alasan rendahnya insidensi ILO pada penelitian ini kemungkinan karena kategori kelas operasi yang termasuk hanya kelas operasi bersih terkontaminasi. Pasien yang menjalani bedah kotor atau terkontaminasi memiliki peningkatan risiko hampir tiga kali lipat terkena ILO dibandingkan bedah tidak terkontaminasi¹.

Bedah ginekologi menunjukkan insidensi ILO yang lebih tinggi dibandingkan bedah obstetri. Pada rute *abdominal hysterectomy*, tingkat kejadian ILO lebih tinggi dibandingkan rute *vaginal hysterectomy*¹. Hasil tersebut serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Lake dkk (2013) di Amerika Serikat bahwa rute *vaginal hysterectomy* lebih direkomendasikan karena tingkat kejadian ILO superfisial dalam 30 hari post operasi lebih rendah dibandingkan rute *laparotomy*⁴.

Kehamilan di usia muda merupakan faktor risiko terjadinya ILO setelah bedah C-Section. Pasien dengan usia >40 tahun memiliki faktor risiko terkena ILO 2,95 kali lebih besar dibandingkan usia 25-40 tahun pada bedah obstetri dan ginekologi¹. Namun, pada penelitian kami tidak terdapat hubungan

Tabel Ia. Karakteristik Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi (n= 102)

Karakteristik Pasien	Jumlah n (%)
Usia	
≤25 Tahun	12 (11,8)
>25 - 40 Tahun	64 (62,7)
>40 Tahun	26 (25,5)
Indeks Massa Tubuh (IMT)	
<18,5	2(1,96)
18,5 – 24,9	35(34,31)
25 – 29,9	31(30,4)
≥30	34(33,3)
Komorbiditas	
Ada	71 (69,6)
Tidak ada	31 (30,4)
Prosedur operasi bersamaan	
Ya	57 (55,9)
Tidak	45 (44,1)
Operasi cito	
Ya	50(49)
Tidak	52(51)
Tipe anestesi	
General	27 (26,5)
Lokal	75 (73,5)
Skor ASA	
1 – 2	88 (82,2)
3 – 5	14 (13,1)
Durasi Operasi	
<1 jam	14(13,7)
1 – 4 jam	86(84,3)
> 4 jam	2(2)
Intraoperative blood loss	
≤1500 ml	94 (92,2)
>1500 ml	8 (7,8)
Transfusi darah perioperatif	
Ya	39 (38,2)
Tidak	63 (61,8)
Durasi pemberian antibiotik profilaksis	
≤24 jam	43 (42,3)
>24 jam	59 (58,8)
Jarak pemberian antibiotik profilaksis	
≤1 jam	90 (88,2)
>1 jam	12 (11,8)
Durasi rawat preoperasi	
≤24 jam	56 (54,9)
>24 jam	46 (45,1)

Tabel Ib. Karakteristik Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi (n= 102)

Karakteristik Pasien	Jumlah n (%)
Durasi rawat post operasi	
0 – 7 hari	89 (87,3)
7 – 14 hari	7 (6,9)
>14 hari	6 (5,9)

antara usia dengan kejadian ILO. Hasil tersebut serupa dengan penelitian yang dilakukan di Jimma *University Specialized Hospital* bahwa usia tidak memiliki hubungan signifikan terhadap ILO². Menurut Anderson dkk (2014), hubungan antara usia dengan peningkatan risiko ILO kemungkinan lebih disebabkan oleh komorbiditas atau *immunosenescent*⁶.

Prosedur operasi cito pada penelitian kami tidak berhubungan dengan ILO. Sedangkan pada penelitian lain, operasi cito dan pemberian anastesi *general* selama pembedahan dapat meningkatkan risiko ILO¹. Menurut Megawati dan Rahmawati (2015), jenis operasi elektif dapat mengurangi risiko ILO dikarenakan adanya pemeriksaan yang cermat sebelum pembedahan⁹.

Prosedur operasi bersamaan memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian ILO pada penelitian ini. Hasil penelitian kami serupa dengan studi yang dilakukan oleh Pathak dkk (2017) bahwa prosedur operasi bersamaan dapat meningkatkan risiko ILO (OR 3,26)¹. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh kompleksitas dari pembedahan yang dilakukan jika lebih dari satu prosedur sehingga berkaitan juga dengan lamanya durasi operasi. Pada penelitian kami, durasi operasi tidak memiliki hubungan terhadap kejadian ILO. Menurut Mahdi dkk (2014), durasi operasi lebih dari 1 jam berhubungan dengan peningkatan risiko ILO pada bedah *hysterectomy*¹⁰. Namun pada bedah *C-Section*, mayoritas pembedahan dilakukan dalam waktu 1 jam.

Pada penelitian kami, tidak terdapat hubungan antara jarak pemberian antibiotik profilaksis dengan ILO. Antibiotik profilaksis bedah sebaiknya diberikan dalam waktu 60

menit sebelum insisi untuk mengoptimalkan konsentrasi obat di jaringan¹¹. Beberapa studi menyarankan pemberian antibiotik profilaksis dalam waktu 30 menit sebelum insisi karena memiliki risiko infeksi lebih rendah^{12,13}. Terdapat hubungan yang signifikan antara durasi pemberian antibiotik profilaksis dengan ILO pasca bedah obstetri dan ginekologi. Berdasarkan rekomendasi dari *guideline*, durasi pemberian antibiotik profilaksis apabila penggunaannya dilanjutkan setelah operasi seharusnya diberikan <24 jam¹¹. Menurut Anderson dan Sexton (2018), risiko infeksi *Clostridium difficile* jauh lebih tinggi apabila antibiotik profilaksis tetap dilanjutkan >24 jam post operasi¹³.

Berdasarkan pedoman umum penggunaan antibiotik, lama rawat inap 3 hari atau lebih sebelum operasi akan meningkatkan kejadian ILO¹⁴. Durasi rawat inap preoperasi yang lama akan meningkatkan risiko kontaminasi bakteri dan menurunkan daya tahan tubuh sehingga pasien lebih mudah terkena ILO⁹.

Pada penelitian kami, *intraoperative blood loss* >1500 mL dan transfusi darah perioperatif merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian ILO. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Ethiopia, pasien bedah obstetri dengan *intraoperative blood loss* >1000 mL memiliki risiko 2,457 kali lebih besar terkena ILO. Pasien wanita yang menerima transfusi darah preoperatif memiliki risiko 7,7 kali lebih besar mengalami ILO dibandingkan wanita yang tidak menerima transfusi darah. Transfusi darah preoperatif merupakan prediktor kejadian ILO dengan nilai $P=0,002$.

Menurut Khan dkk (2010), insidensi ILO lebih tinggi pada pasien dengan skor ASA

Tabel II. Karakteristik Pasien Bedah Obstetri dan Ginekologi dengan ILO (n= 10)

Karakteristik Pasien	Jumlah n (%)
Usia	
≤25 Tahun	1/10
>25 - 40 Tahun	5/10
>40 Tahun	4/10
Indeks Massa Tubuh (IMT)	
<18,5	-
18,5 – 24,9	5/10
25 – 29,9	2/10
≥30	3/10
Komorbiditas	
Ada	10/10
Tidak ada	-
Prosedur operasi bersamaan	
Ya	9/10
Tidak	1/10
Operasi cito	
Ya	4/10
Tidak	6/10
Tipe anestesi	
General	4/10
Lokal	6/10
Skor ASA	
1 – 2	7/10
3 – 5	3/10
Durasi Operasi	
<1 jam	1/10
1 – 4 jam	7/10
> 4 jam	2/10
Intraoperative blood loss	
≤1500 ml	6/10
>1500 ml	4/10
Transfusi darah perioperatif	
Ya	9/10
Tidak	1/10
Durasi pemberian antibiotik profilaksis	
≤24 jam	7/10
>24 jam	3/10
Jarak pemberian antibiotik profilaksis	
≤1 jam	9/10
>1 jam	1/10
Durasi rawat preoperasi	
≤1 hari	3/10
>1 hari	7/10
Durasi rawat post operasi	
0 – 7 hari	2/10
>7 hari	2/10

Tabel III. Analisis Bivariat Faktor Risiko ILO (n= 102)

Faktor Risiko	ILO	Tidak ILO	P value	OR (Odds Ratio)	Confidence Interval (CI) 95% minimum-maksimum
	n (%)	n (%)			
Usia					
≤25 Tahun	1(10)	11(12)	Ref	Ref	-
>25 - 40 Tahun	5(50)	59(64,1)	1	1,073	0,114 – 10,01
>40 Tahun	4(40)	22(23,9)	1	0,5	0,050 – 5,026
IMT					
Normal	5(50)	30(32,6)	0,305	Ref	-
Tidak normal	5(50)	62(67,4)		2,067	0,55 – 7,690
Komorbiditas					
Ada	10(100)	61(66,3)	0,03	-	-
Tidak ada	-	31(33,7)		Ref	-
Prosedur operasi bersamaan					
Ya	9(90)	48(52,17)	0,040	8,25	1,004 – 67,783
Tidak	1(10)	44(47,83)		Ref	-
Operasi cito					
Ya	4(40)	46(52,3)	0,741	0,667	0,176 – 2,519
Tidak	6(60)	42(47,7)		Ref	-
Tipe anestesi					
General	4(40)	23(25)	0,449	2	0,518 – 7,717
Lokal	6(60)	69(75)		Ref	-
Skor ASA					
1 – 2	7(70)	81(88)	0,138	Ref	-
3 – 5	3(30)	11(12)		0,317	0,071 – 1,409
Durasi operasi					
≤1 jam	1(10)	13(14)	1	Ref	-
<1 jam	9(90)	79(86)		0,034	0,079 – 5, 783
Intraoperative blood loss					
≤1500 ml	6(60)	89(96,7)	0,001	0,51	0,006 – 0,183
>1500 ml	4(40)	3(3,3)		Ref	-
Transfusi darah perioperatif					
Ya	9(90)	30(32,6)		Ref	-
Tidak	1(10)	62(67,4)	0,001	18,6	2,252 – 153,643
Durasi pemberian antibiotik profilaksis					
≤24 jam	7(70)	36(39,13)		Ref	-
>24 jam	3(30)	56(60,87)	0,091	3,63	0,881 – 14,594
Jarak pemberian antibiotik profilaksis					
≤1 jam	9(90)	81(88,04)	1	Ref	-
>1 jam	1(10)	18(11,96)		1,22	0,141 – 10,596
Durasi rawat pre operasi					
≤1 hari	3(30)	53(57,6)	0,179	0,315	0,077 – 1,297
>1 hari	7(70)	39(42,4)		Ref	-

Fisher's Exact Test, P bermakna bila nilai $P < 0,05$

2-3 dibandingkan skor ASA 1 untuk kelas operasi bersih terkontaminasi ($P=0,003$)¹⁵.

Studi lain menyebutkan bahwa skor ASA ≥ 3 meningkatkan risiko ILO sebesar 1,52 kali

Tabel IV. Analisis Multivariat Faktor Risiko ILO

Faktor risiko	P	OR	CI 95%
<i>Intraoperative blood loss</i>	0,032	038	0,002-0,761

pada perempuan yang menjalani pembedahan *hysterectomy*¹⁶. Pada bedah *C-Section*, skor ASA >3 memiliki risiko lebih tinggi 2,7 kali terhadap kejadian ILO⁸.

Obesitas menjadi salah satu faktor risiko terjadinya ILO¹⁷. Pada kondisi tersebut, jaringan adiposa mengalami vaskularisasi yang buruk sehingga berefek pada menurunnya suplai oksigen di jaringan¹⁸. Pada prosedur bedah *C-Section*, obesitas merupakan faktor risiko terjadinya ILO *predischarge* (OR $\geq 1,5$) di Nova Scotia, Kanada¹⁹. Selain obesitas, kondisi anemia pasien sebelum menjalani operasi dengan nilai hemoglobin 8,6 gram/dL dapat mempengaruhi terjadinya ILO. Proses pemulihan luka tergantung sepenuhnya pada oksigenasi, apabila level oksigen rendah akibat anemia maka dapat menghentikan atau memperlambat tahapan pemulihan luka sehingga pasien lebih rentan terkena ILO¹⁷.

Pada pasien dengan gangguan hipertensi selama kehamilan, terjadi peningkatan risiko ILO sebanyak 2,9 kali¹. Kondisi hipertensi tersebut merupakan faktor risiko independen terjadinya ILO pada bedah *C-Section*²⁰. Pasien dengan *rheumatoid arthritis* yang menerima obat penekan sistem imun untuk mengurangi perkembangan nyeri sendi dapat membuat kondisinya lebih rentan terkena ILO setelah pembedahan²¹.

Kanker dan pengobatannya dapat menurunkan kerja sistem imun sehingga meningkatkan risiko terjadinya ILO pada pasien onkologi. Tran dkk (2015) menyebutkan bahwa penyakit kanker stadium lanjut (III/IV) merupakan faktor independen yang berhubungan dengan kejadian ILO superfisial²². Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh O'Donnell dkk (2019), ILO pada bedah onkologi ginekologi memiliki prevalensi tinggi terutama bagi pasien yang menjalani *laparotomy* dengan insidensi 15,9%; 10 kali lebih tinggi

dibandingkan insidensi yang dilaporkan oleh NHS (*National Health Service*)²³.

KESIMPULAN

Insidensi dan faktor risiko ILO dari penelitian retrospektif kami pada bedah obstetri dan ginekologi dapat dilaporkan secara simultan dan menjadi bagian dari praktik rutin di rumah sakit. Insidensi dari ILO pada bedah obstetri lebih rendah dibandingkan bedah ginekologi. Penelitian ini mengidentifikasi beberapa faktor risiko ILO pada bedah obstetri dan ginekologi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Beberapa faktor risiko yang diidentifikasi dapat diubah melalui intervensi. Sehingga, beberapa faktor risiko yang teridentifikasi pada penelitian ini dapat membantu stratifikasi risiko ILO dan memprioritaskan intervensi pada negara berpendapatan rendah-menengah. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel lebih besar yang dilakukan secara prospektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2017;6(1).
2. 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 Safety in Surgery*. 2017;11(1).
3. Muttaqien ML., Hamidy MY., Rustam RP. The Overview of Surgical Site Infection of Pasca Caesarean Section at Arifin Achmad General Hospital of Riau Province 1 January – 31 December 2014 Period. 2016;3:15.
4. Lake AG., McPencow AM., Dick-Biascoechea MA., Martin DK., Erekson

- EA. Surgical site infection after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5).
5. Berríos-Torres SI., Umscheid CA., Bratzler DW., *et al.*, Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surgery.* 2017;152(8):784.
 6. Anderson DJ., Podgorny K., Berríos-Torres SI., *et al.*, Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2014;35(06):605-627.
 7. Assawalanggool S., Kasatpibal N., Sirichotiyakul S., Arora R., Suntornlimsiri W., Apisarnthanarak A. The efficacy of ampicillin compared with ceftriaxone on preventing cesarean surgical site infections: an observational prospective cohort study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2018;7(1).
 8. Mpogoro FJ., Mshana SE., Mirambo MM., Kidenya BR., Gumodoka B., Imirzalioglu C. Incidence and predictors of surgical site infections following caesarean sections at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* 2014;3(1):25.
 9. Megawati S., Rahmawati F. EVALUATION OF THE USE OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN SURGERY PATIENTS. *JMPF.* 2015;5(2):127-134.
 10. Mahdi H., Goodrich S., Lockhart D., DeBernardo R., Moslemi-Kebria M. Predictors of Surgical Site Infection in Women Undergoing Hysterectomy for Benign Gynecologic Disease: A Multicenter Analysis Using the National Surgical Quality Improvement Program Data. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2014;21(5):901-909.
 11. Bratzler DW., Dellinger EP., Olsen KM., *et al.*, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2013;70(3):195-283.
 12. World Health Organization. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf;jsessionid=480A0E10AA4196DCEDC5308C75232AFE?sequence=1>. Accessed April 6, 2018.
 13. Anderson DJ., Sexton DJ. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. *UpToDate.* September 2018:1-35.
 14. Kemenkes RI. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik.* Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 2406/Menkes/Per/XII/2011; 2011.
 15. Khan M., Rooh-ul-Muqim null., Zarin M., Khalil J., Salman M. Influence of ASA score and Charlson Comorbidity Index on the surgical site infection rates. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20(8):506-509.
 16. Morgan DM., Swenson CW., Streifel KM., *et al.*, Surgical site infection following hysterectomy: adjusted rankings in a regional collaborative. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):259.e1-259.e8.
 17. Shenoy D., Nalluri K., Manasa C., Reddy P., Srinivasan R. A study on evaluation of risk factors and antimicrobial prophylaxis in the prevention of surgical site infection. 2019;09(2):159-156.
 18. Singh R., Singla P., Chaudhary U. Surgical Site Infections: Classification, Risk factors, Pathogenesis and Preventive Management. 2014;2:12.
 19. Ketcheson F., Woolcott C., Allen V., Langley JM. Risk factors for surgical site infection following cesarean delivery: a retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2017;5(3):E546-E556.
 20. Vallejo MC, Attaallah AF, Shapiro RE, Elzamzamy OM, Mueller MG, Eller WS. Independent risk factors for surgical site infection after cesarean delivery in a rural tertiary care medical center. *J Anesth.* 2017;31(1):120-126.

21. Horowitz JA., Puvanesarajah V., Jain A., *et al.*, Rheumatoid Arthritis Is Associated with an Increased Risk of Postoperative Infection and Revision Surgery in Elderly Patients Undergoing Anterior Cervical Fusion: *SPINE*. 2018;43(17):E1040-E1044.
22. Tran CW., McGree ME., Weaver AL., *et al.*, Surgical site infection after primary surgery for epithelial ovarian cancer: Predictors and impact on survival. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(2):278-284.
23. O'Donnell RL., Angelopoulos G., Beirne JP., *et al.*, Impact of surgical site infection (SSI) following gynaecological cancer surgery in the UK: a trainee-led multicentre audit and service evaluation. *BMJ Open*. 2019;9(1):e024853. doi:10.1136/bmjopen-2018-024853.

Luaran Penggunaan Analgesik Opiat pada Pasien Kanker

Outcomes of Opioid Analgesic use in Cancer Patient

Salma Fajar Puspita¹, Zullies Ikawati^{1*}, Retno Muliawati³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Submitted: 24-07-2019

Revised: 13-09-2019

Accepted: 26-09-2019

Korespondensi : Zullies Ikawati : Email : zullies_ikawati@ugm.ac.id

ABSTRAK

Nyeri pada pasien kanker dapat menurunkan kualitas hidup pasien kanker. Pemberian obat golongan opiat merupakan lini pertama manajemen nyeri kanker, dimana fentanyl transdermal dan jenis opiat lain sering diresepkan. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan penurunan intensitas nyeri dan kualitas hidup pasien dengan nyeri kanker yang menggunakan fentanyl transdermal dan opiat oral. Penelitian cohort prospektif ini melibatkan pasien rawat jalan dengan nyeri kanker di Instalasi Kanker Terpadu Tulip RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. *Follow-up* dilakukan melalui telepon 2 minggu setelah rekrutmen. Data intensitas nyeri dan kualitas hidup diperoleh melalui wawancara pasien dengan *Numerical Rating Scale* (NRS) dan kuesioner EORTC QLQ-C30. Sedangkan data demografi dan status penyakit diperoleh dari rekam medis. Luaran klinik (penurunan intensitas nyeri dan ketercapaian target nyeri) dan kualitas hidup pada kelompok fentanyl transdermal dan opiat oral disajikan secara deskriptif karena rendahnya *power* penelitian. Total responden yang dilibatkan adalah 111 pasien, 13 (11,71%) pasien menggunakan fentanyl transdermal dan 98 (88,29%) pasien menggunakan opiat oral. Pengaruh jenis opiat terhadap penurunan intensitas nyeri, ketercapaian target nyeri dan kualitas hidup tidak dapat dijustifikasi meskipun secara deskriptif fentanyl transdermal menunjukkan luaran yang lebih baik daripada opiat oral. Penurunan intensitas nyeri cenderung dipengaruhi oleh usia ($p=0,000$) dan status kesehatan global cenderung dipengaruhi oleh stadium kanker ($p=0,045$).

Kata kunci: nyeri kanker; fentanyl transdermal; opiat; kualitas hidup; *numerical rating scale*

ABSTRACT

Cancer pain might reduce the quality of life of cancer patients. Opioids are the drug of choice in cancer pain management. Fentanyl and other opioids are often prescribed. This study was aimed to compare the pain intensity reduction and quality of life of patients with cancer pain using transdermal fentanyl and other opioids. This prospective cohort study involved cancer outpatients with pain at the Tulip International Cancer Center of RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta fulfilling inclusion and exclusion criteria. Follow-up was carried out 2 weeks after recruitment. Pain intensity and quality of life were obtained through interview process using Numerical Rating Scale (NRS) and EORTC QLQ-C30 questionnaire. Patient demographic and disease status were obtained from medical records. Clinical outcomes (reduction in pain intensity and achievement of pain targets) and quality of life in the transdermal fentanyl and oral opioid groups were presented descriptively because of the low research power. Total respondents involved were 111 patients, 13 (11.71%) patients used transdermal fentanyl and 98 (88.29%) patients used oral opiates. The effect of opioid on reduction of pain intensity, achievement of pain targets and quality of life cannot be justified even though descriptively transdermal fentanyl shows better outcomes than oral opioid. The reduction of pain intensity was influenced by age ($p = 0,000$) and global health status was influenced by the stage of the cancer ($p = 0.045$).

Keywords: cancer pain; fentanyl transdermal; opioid; quality of life; numerical rating scale

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit penyumbang kematian terbesar di dunia setelah penyakit kardiovaskuler¹. Selain itu, pada tahun 2016, telah dilaporkan terdapat

17,2 juta kasus disabilitas yang disebabkan oleh kanker². Disabilitas pada pasien kanker dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti fungsi kognitif, perilaku kesehatan, gangguan kesehatan, kesehatan mental, kelelahan,

masalah tidur, kemampuan fisik, nyeri, beberapa gejala fisik, fungsi sosial dan masalah seksual³. Namun, faktor yang paling berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien kanker adalah gejala-gejala (symptoms) yang timbul baik akibat kanker itu sendiri maupun terapi kanker. Salah satu gejala penyebab disabilitas pasien yang sangat umum terjadi pada berbagai jenis kanker adalah rasa nyeri^{4,5}. Nyeri kanker yang tidak tertangani dengan adekuat akan mengurangi kualitas hidup pasien secara signifikan^{6,7}. Opiat merupakan analgesik yang paling banyak digunakan oleh pasien dengan nyeri kanker⁸. Analgesik opiat yang beredar di Indonesia tersedia dalam berbagai jenis dan bentuk sediaan, seperti tablet, injeksi dan transdermal. Tiap jenis opiat memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Fentanyl menunjukkan efektifitas yang lebih baik untuk meredakan nyeri dibandingkan dengan morfin. Sebagian besar skor domain kualitas hidup pada pengguna fentanyl lebih baik daripada pengguna morfin⁹. Di samping manfaatnya, pemberian analgesik pada pasien kanker ternyata juga menimbulkan beberapa efek samping. Efek samping ini rupanya dapat menurunkan kualitas hidup pasien kanker karena mengganggu aktivitas keseharian pasien kanker. Proporsi pasien yang mengalami efek samping pun cukup banyak yaitu 70%^{10,11}. Penelitian yang dilakukan oleh Meng dkk.¹² melaporkan bahwa dibandingkan dengan opiat lainnya, insidensi efek samping yang ditimbulkan oleh fentanyl lebih kecil daripada opiat lainnya. Oleh karena itu, pengukuran kualitas hidup perlu dilakukan di samping pengukuran penurunan intensitas nyeri untuk memastikan pasien kanker mendapatkan benefit yang optimal dari terapi yang diberikan. Data penelitian yang membandingkan fentanyl dengan opiat oral lainnya masih sangat kurang di Indonesia, baik terhadap luaran klinik maupun humanistik (kualitas hidup). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan penurunan intensitas nyeri

dan kualitas hidup pasien dengan nyeri kanker yang menggunakan fentanyl transdermal dan opiat lain.

METODE

Penelitian ini bersifat non-eksperimental dengan desain cohort prospektif dan melibatkan 111 pasien rawat jalan di Instalasi Kanker Terpadu Tulip (Tulip-ICC) RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta selama bulan April-Juni 2019. Berdasarkan perhitungan besar sampel, jumlah minimal subyek penelitian adalah 74 pasien pada tiap kelompok dengan tingkat kepercayaan 95% (148 pasien). Kriteria inklusi subyek penelitian adalah penderita *solid cancer* yang merasakan nyeri, usia ≥ 18 tahun, mendapatkan analgesik opiat dan bersedia menjadi subyek penelitian. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien dengan komorbid nyeri non-kanker, gangguan komunikasi, data rekam medis tidak lengkap dan *lost follow-up*. Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada dengan nomor Ethical Clearance KE/FK/0244/EC/2019.

Pengumpulan Data

Pengambilan sampel dilakukan secara non-random dengan metode *accidental sampling*. Data intensitas nyeri dan kualitas hidup diperoleh melalui wawancara kepada pasien saat menerima obat di Apotek Tulip-ICC dengan didahului menandatangani *informed consent*. Sedangkan data demografi dan status penyakit diperoleh dari rekam medis.

Alat Ukur

Intensitas Nyeri

Numerical Rating Scale (NRS) merupakan instrumen pengukuran intensitas nyeri yang terdiri atas angka 0-10 dengan jarak antar skala adalah 1. Skala 0 bermakna tidak nyeri sama sekali sedangkan skala 10 bermakna nyeri yang teramat hebat. Pasien diminta menunjukkan skala yang

paling merepresentasikan intensitas nyeri yang dirasakan sekarang.

Kualitas Hidup

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) adalah kuesioner khusus untuk pasien kanker. Kuesioner ini sudah tersedia dalam bahasa Indonesia dan divalidasi oleh Perwitasari dkk.¹³ pada berbagai jenis kanker. Kuesioner ini terdiri atas 30 pertanyaan. Skor tiap item dalam 3 domain utama diukur berdasarkan pengukuran yang dilakukan oleh Fayers dkk.¹⁴ Penilaian kualitas hidup berdasarkan kuesioner ini mencakup angka 1 sampai 4 untuk domain fungsional dan gejala dan angka 1 sampai 7 untuk domain status kesehatan global. Pada domain fungsional dan gejala, nilai 1 bermakna tidak, nilai 2 bermakna sedikit, nilai 3 bermakna sering dan nilai 4 bermakna sangat sering. Pada skala status kesehatan global, semakin mendekati angka 7 maka kualitas hidup semakin baik, begitu pula sebaliknya. Nilai tiap item pertanyaan dalam 1 domain dijumlahkan untuk mendapatkan skor domain. Perubahan skor domain dilakukan dengan mengurangkan skor saat *follow-up* dari skor saat rekrutmen. Nilai positif pada domain status kesehatan global dan fungsional bermakna perbaikan kondisi pasien, sedangkan nilai positif pada domain gejala bermakna perburukan gejala pasien.

Analisis Statistik

Perbedaan penurunan intensitas nyeri, perubahan skor domain status kesehatan global dan domain fungsional kelompok fentanyl transdermal dan opiat oral disajikan secara deskriptif karena keterbatasan *power* penelitian. Analisis statistik hanya dilakukan untuk mengetahui pengaruh faktor demografi subyek maupun status penyakit terhadap luaran penelitian. Piranti lunak yang digunakan adalah SPSS versi 23 dengan kebermaknaan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Demografi dan Status Penyakit Pasien

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah 133 pasien. Setelah 2 minggu pemakaian analgesik, 22 pasien dieksklusi dari penelitian karena *lost follow-up*, 1 pasien dari kelompok fentanyl transdermal dan 21 pasien dari kelompok opiat lain. Pada akhir penelitian, jumlah pasien pada kelompok fentanyl transdermal adalah 13 pasien dan 98 pasien pada opiat lain. Oleh karena itu, *power* penelitian hanya sebesar 31,34%. Karakteristik pasien pada kedua kelompok dijabarkan pada tabel I.

Berdasarkan tabel I, secara umum karakteristik pasien dari segi demografi dan status penyakit tidak berbeda signifikan. Hanya saja, intensitas nyeri pada kelompok fentanyl transdermal lebih tinggi daripada kelompok opiat lainnya. Hal ini ditunjukkan dengan perbedaan proporsi pasien dengan intensitas ringan dan nyeri sedang hingga berat pada kedua kelompok. Jika dilihat secara keseluruhan, proporsi pasien dengan intensitas ringan adalah sebesar 18,92% ($n=21$), sedangkan pasien dengan intensitas nyeri sedang hingga berat adalah 81,08% ($n=90$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ho dkk.¹⁰ mengenai manajemen nyeri pada pasien kanker di 10 negara asia, termasuk Indonesia. Penelitian tersebut melaporkan bahwa proporsi pasien kanker dengan nyeri sedang hingga berat adalah sebesar 86,2%.

Dalam penelitian kali ini, 84,68% subyek ($n = 94$) mendapat morfin, 11,71% subyek ($n=13$) mendapat fentanyl, 2,7% subyek ($n = 3$) mendapat tramadol dan 0,9% subyek ($n = 1$) mendapat kodein. Proporsi ini sejalan dengan penelitian Thinh dkk.⁸ yang melaporkan bahwa morfin merupakan analgesik opiat yang paling banyak diresepkan pada pasien kanker, diikuti dengan fentanyl. Gambaran jenis dan dosis analgesik pada penelitian ini dijabarkan dalam tabel II berikut.

Tabel I. Gambaran Demografi dan Status Penyakit Subyek Penelitian

Karakteristik pasien	Opiat oral, n (%)	Transdermal fentanyl, n (%)	Nilai <i>p</i> .
Usia			
< 60 tahun	60 (61,22%)	9 (69,23%)	0,763
≥ 60 tahun	38 (38,78%)	4 (30,77%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	38 (38,78%)	5 (38,46%)	0,983
Perempuan	60 (61,22%)	8 (61,54%)	
Index Massa Tubuh			
Under weight	24 (24,49%)	6 (46,15%)	0,162
Normal weight	64 (65,31%)	6 (46,15%)	
Overweight	10 (10,20%)	1 (7,70%)	
Lokasi kanker			
Payudara	28 (28,57%)	2 (15,38%)	0,304
Kolorektal	16 (16,33%)	3 (23,08%)	
Kepala dan leher	25 (25,51%)	2 (15,38%)	
Lain-lain	29 (29,59%)	6 (46,16%)	
Stadium			
II	21 (28,77%)	1 (9,09%)	0,162
III	24 (32,88%)	2 (18,18%)	
IV	28 (38,36%)	8 (72,73%)	
Status metastasis			
Metastasis	28 (38,89%)	8 (72,73%)	0,050
Tidak metastasis	44 (61,11%)	3 (27,27%)	
Sedang menjalani kemoterapi			
Ya	52 (53,06%)	8 (61,54%)	0,564
Tidak	46 (46,94%)	5 (38,46%)	
Durasi sakit			
< 1 tahun	28 (28,57%)	5 (38,46%)	0,523
≥ 1 tahun	70 (71,43%)	8 (61,54%)	
Klasifikasi Nyeri			
Ringan	21 (21,43%)	0 (0%)	0,003*
Sedang	36 (36,73%)	1 (7,69%)	
Berat	41 (41,84%)	12 (92,31%)	

*berbeda signifikan secara statistik (Uji Fisher's exact test, kebermaknaan $p < 0,05$)

Perbandingan Luaran Klinik

Penurunan intensitas nyeri diperoleh dengan mengurangi intensitas nyeri saat rekrutmen *follow-up* dari intensitas nyeri saat rekrutmen. Penurunan intensitas nyeri kelompok fentanyl transdermal dan opiat oral ditunjukkan dalam tabel III.

Berdasarkan tabel III, terdapat penurunan intensitas nyeri pada kedua kelompok, hal ini bermakna bahwa baik fentanyl transdermal maupun opiat lainnya

dapat menurunkan intensitas nyeri pada pasien kanker dalam jangka waktu 2 minggu. Namun, penurunan intensitas nyeri pada subyek yang menggunakan fentanyl transdermal lebih besar daripada penurunan intensitas nyeri pada subyek yang menggunakan opiat oral lainnya. Penurunan intensitas nyeri kedua kelompok ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk.¹⁶ yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan efektifitas yang signifikan secara

Tabel II. Gambaran Jenis Analgesik Opiat, Dosis dalam 24 jam dan Dosis ekuinalgesik¹⁵

Jenis analgesik opiat	Dosis dalam 24 jam	Dosis ekuinalgesik	n (%)
Kodein	20 mg	3 mg	1 (0,90%)
Tramadol	50 mg	30 mg	1 (0,90%)
	75 mg	45 mg	1 (0,90%)
	112,5 mg	67,5 mg	1 (0,90%)
Morfin	10 mg	10 mg	1 (0,90%)
	20 mg	20 mg	84 (75,68%)
	30 mg	30 mg	7 (6,31%)
	45 mg	45 mg	2 (1,80%)
Fentanyl transdermal	12,5 µg/jam	30 mg	5 (4,50%)
	25 µg/jam	60 mg	7 (6,31%)
	50 µg/jam	120 mg	1 (0,90%)

Tabel III. Perbandingan Penurunan Intensitas Nyeri Fentanyl Transdermal dan Opiat Oral

Jenis analgesik	Sebelum ± SD	Sesudah ± SD	Selisih ± SD	% penurunan
Opiat oral	5,99±2,56	4,53±2,84	1,46±2,65	20,71±53,28
Fentanyl transdermal	8,31±1,55	5,38±2,57	2,92±2,63	34,00±30,33

Tabel IV. Perbandingan Ketercapaian Target Nyeri Kelompok Fentanyl Transdermal dan Opiat Oral

Jenis analgesik	Tidak tercapai, n(%)	Tercapai, n(%)
Opiat oral	66 (67,45%)	32 (32,65%)
fentanyl transdermal	7 (53,85%)	6 (46,15%)

statistik antara kedua sediaan (RR=1,00, 95% CI 0,97-1,03, $p>0,05$).

Analisis pengaruh faktor demografi dan status penyakit terhadap penurunan intensitas nyeri menunjukkan bahwa hanya faktor yang usia yang berpengaruh terhadap luaran ini. Penurunan intensitas nyeri kelompok usia ≥ 60 tahun (1,79±2,48) lebih besar daripada kelompok usia <60 tahun (1,54±2,81) ($p=0,000$). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yen dkk.¹⁷. Perbedaan penurunan intensitas nyeri ini berkaitan dengan perubahan farmakinetik dan farmakodinamik opiat pada pasien geriatri¹⁸. Fungsi ginjal akan berkurang seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini menyebabkan penurunan ekskresi opiat sehingga terjadi peningkatan kadar opiat dalam tubuh. Perubahan sensitifitas reseptor opiat juga terjadi pada populasi geriatri sehingga efek

yang ditimbulkan akan lebih besar daripada populasi dewasa meskipun menggunakan dosis yang sama¹⁹.

Meskipun kedua jenis opiat menunjukkan penurunan intensitas nyeri, perlu diteliti juga apakah penurunan intensitas nyeri tersebut mencapai target atau tidak. Ketercapaian target nyeri ini berkaitan dengan implikasi kebermaknaan penurunan intensitas nyeri secara klinik. Analisis ketercapaian target nyeri pasien kanker perlu dilakukan karena penurunan nyeri yang tidak mencapai target berkaitan dengan gangguan fungsional pada kualitas hidup pasien²⁰. Berdasarkan Carlson dkk²¹ dan Bandieri dkk.²², target nyeri dinyatakan tercapai atau bermakna secara klinik jika penurunan intensitas nyeri bernilai $\geq 50\%$. Proporsi Ketercapaian target nyeri kedua kelompok opiat disajikan dalam tabel IV.

Tabel IV. Perbandingan Penurunan Intensitas Nyeri Fentanyl Transdermal dan Opiat Oral pada Kelompok Nyeri Intensitas Sedang hingga Berat

Jenis analgesik	Sebelum \pm SD	Sesudah \pm SD	Selisih \pm SD	% penurunan
Opiat oral	6,96 \pm 1,95	5,13 \pm 2,62	1,83 \pm 2,60	24,63 \pm 37,39
fentanyl transdermal	8,31 \pm 1,55	5,38 \pm 2,57	2,92 \pm 2,63	34,00 \pm 30,33

Tabel V. Perbandingan Ketercapaian Target Nyeri Kelompok Fentanyl Transdermal dan Opiat Oral

Jenis analgesik	Tidak tercapai, n(%)	Tercapai, n(%)
Opiat oral	55 (71,40%)	32 (28,60%)
fentanyl transdermal	7 (53,80%)	6 (46,20%)

Berdasarkan tabel IV, proporsi subyek dengan target nyeri tercapai pada kedua kelompok kurang dari proporsi subyek dengan target nyeri tidak tercapai. Meskipun demikian proporsi pasien dengan target nyeri tercapai pada kelompok fentanyl transdermal lebih besar daripada kelompok opiat oral. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Ahmedzai dan Brook²³ yang menyatakan bahwa proporsi pasien dengan target nyeri tercapai lebih besar daripada proporsi pasien dengan target nyeri tidak tercapai. Selain itu, penelitian Ahmedzai dan Brook tersebut juga menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan target nyeri tercapai pada kelompok opiat oral lebih besar daripada kelompok fentanyl transdermal. Namun, penelitian yang dilakukan Ahmedzai Brooks tidak mendefinisikan ketercapaian target nyeri secara jelas. Perbedaan penelitian diduga terjadi karena adanya penggunaan *rescue dose immediate release* morfin pada penelitian yang dilakukan oleh Ahmedzai dan Brook²³. Berdasarkan penelitian ini, *rescue dose* diberikan kepada kelompok fentanyl transdermal selama 53,9% dari hari penelitian. Sedangkan pada kelompok opiat oral, *rescue dose* diberikan selama 41,5% dari hari penelitian. *Rescue dose* ini diberikan untuk mengatasi *breakthrough pain*, yang merupakan eksaserbasi nyeri yang berlangsung sementara pada pasien dengan nyeri persisten yang stabil²⁴. Meskipun pada penelitian Devulder dkk.²⁵ pemberian *rescue dose* terhadap pasien dengan nyeri non-kanker tidak berpengaruh

signifikan secara statistik terhadap efektifitas analgesik *long acting*, namun masih terdapat bias pada studi Devulder dkk. ini akibat ketidakseimbangan kualitas sumber literatur antara kelompok dengan *rescue dose* dan tanpa *rescue dose*. Tidak ditemukan pengaruh antara faktor demografi maupun status penyakit terhadap ketercapaian target nyeri.

Penurunan intensitas nyeri dan ketercapaian target nyeri kedua kelompok yang tidak berbeda dapat disebabkan oleh perbedaan *baseline* nyeri kedua kelompok. Seluruh subyek pada kelompok fentanyl transdermal menderita nyeri dengan intensitas sedang hingga berat, sedangkan subyek pada kelompok opiat oral menderita nyeri dengan intensitas ringan hingga berat. Oleh karena itu, analisis subgroup dilakukan pada kelompok intensitas nyeri sedang hingga berat. Perbandingan penurunan intensitas nyeri kelompok fentanyl transdermal dan opiat oral ditunjukkan pada tabel IV.

Berdasarkan tabel IV, terlihat bahwa penurunan intensitas nyeri pada kelompok fentanyl transdermal lebih besar daripada opiat oral. Hal ini bermakna tidak terdapat perbedaan efektivitas fentanyl transdermal dengan opiat oral lainnya dalam meredakan nyeri pada pasien dengan nyeri sedang hingga berat. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yang dkk.²⁶. Analisis pengaruh jenis analgesik terhadap ketercapaian target nyeri pada pasien dengan nyeri sedang hingga berat dijabarkan dalam tabel V.

Tabel VI. Perbandingan Kualitas Hidup Kelompok Fentanyl Transdermal dan Opiat Oral

Jenis analgesik opiat	Sebelum \pm SD	Sesudah \pm SD	Selisih \pm SD
Domain status kesehatan global			
Opiat oral	64,54 \pm 20,32	67,69 \pm 23,27	3,15 \pm 23,34
Fentanyl transdermal	50,00 \pm 15,96	59,61 \pm 22,27	9,62 \pm 16,61*
Domain fungsional			
Opiat oral	372,28 \pm 79,52	373,60 \pm 84,59	1,31 \pm 67,88
Fentanyl transdermal	285,38 \pm 119,56	288,20 \pm 101,95	2,82 \pm 68,80*
Domain gejala			
Opiat oral	229,97 \pm 132,58	204,31 \pm 134,01	-25,67 \pm 111,36
Fentanyl transdermal	387,18 \pm 157,08	291,45 \pm 146,40	-95,73 \pm 175,76*

*Perubahan skor yang lebih baik

Berdasarkan tabel V tersebut, proporsi subyek dengan target nyeri tercapai kurang dari subyek dengan target nyeri tidak tercapai pada kelompok opiat oral. Hal yang sama terjadi pada kelompok fentanyl transdermal. Proporsi subyek dengan target nyeri tercapai pada kelompok fentanyl transdermal lebih besar daripada subyek pada kelompok opiat oral. Penelitian yang dilakukan oleh Yang dkk.²² menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan penurunan intensitas nyeri \geq 50% pada kelompok fentanyl transdermal adalah 86,60% dan 88,31% pada kelompok opiat lain. Meskipun demikian, proporsi tersebut tidak berbeda signifikan secara statistik (RR = 1.13, 95% CI (0.92, 1.38), $p = 0.230$).

Perbandingan Kualitas Hidup

Kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan (*Health Related Quality of Life/HRQoL*) menggambarkan pandangan individu pada kebahagiaan dan kepuasan terhadap kehidupan yang mempengaruhi kesehatan individu. Hasil analisis perbedaan perubahan skor 3 domain utama kualitas hidup pada kelompok transdermal fentanyl dan opiat oral dijabarkan dalam tabel VI berikut.

Berdasarkan tabel VI, pemberian kedua jenis opiat menunjukkan perbaikan pada ketiga domain utama. Kelompok opiat transdermal menunjukkan perbaikan skor yang lebih besar daripada kelompok opiat oral. Domain status kesehatan global menggambarkan persepsi pasien terhadap

kualitas hidup dan status kesehatannya secara umum. Pada penelitian sebelumnya, pasien dengan fentanyl transdermal mengalami penurunan status kesehatan global, sedangkan pada pasien dengan opiat oral tidak terdapat perubahan skor status kesehatan global, namun perbedaan ini juga tidak signifikan secara statistik²³.

Domain status kesehatan global cenderung dipengaruhi oleh stadium kanker daripada penggunaan analgesik opiat. Perubahan skor domain status kesehatan global pada stadium II adalah 12,50 \pm 18,32, stadium III adalah 1,92 \pm 22,40 dan stadium IV adalah -2,55 \pm 25,65 ($p=0,045$). Analisis *Post-hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara stadium II dengan III ($p=0,045$) dan stadium II dengan IV ($p=0,016$), sedangkan antara stadium III dan IV tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,524$). Penelitian sebelumnya menunjukkan pola yang sama dengan hasil penelitian ini. Pasien dengan stadium awal kanker menunjukkan status kesehatan global yang lebih baik dan signifikan secara statistik ($p=0,000$)²⁷. Jika dilihat dari nilai selisih skor pada tiap stadium, nilai positif berada pada stadium II dan III sedangkan nilai negatif berada pada stadium IV. Nilai positif bermakna terdapat perbaikan status kesehatan global. Hal ini menunjukkan pemberian analgesik terhadap pasien dengan nyeri kanker pada stadium II dan III dapat memperbaiki status kesehatan globalnya. Sedangkan nilai negatif bermakna tidak

terjadi perbaikan status kesehatan global. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian analgesik tidak dapat memperbaiki status kesehatan global pada pasien dengan stadium IV.

Hasil analisis terhadap domain fungsional pada penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Payne dkk.²⁸. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa skor domain fungsional pada opiat oral lebih besar daripada fentanyl transdermal dan perbedaan tersebut berbeda signifikan secara statistik ($p < 0,001$). Perbedaan ini diduga dapat terjadi akibat perbedaan kuesioner yang digunakan. Kuesioner yang digunakan pada penelitian Payne dkk.²⁸ adalah *Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)* dimana domain fungsional merupakan gabungan 3 subdomain yaitu sosial, emosional dan fungsional. Sedangkan pada penelitian kali ini, kuesioner yang digunakan adalah EORTC QLQ-C30 dimana domain fungsional terdiri atas subdomain fungsi fisik, fungsi peran, fungsi emosi, fungsi sosial dan fungsi emosional.

Domain gejala menggambarkan kondisi gejala yang dirasakan oleh pasien secara keseluruhan. Domain ini terdiri atas beberapa subdomain yang berkaitan dengan penggunaan analgesik opiat yaitu mual dan muntah, nyeri, sesak nafas, insomnia dan konstipasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gejala yang dialami pengguna opiat oral lebih besar daripada pengguna fentanyl transdermal. Namun, pengaruh faktor jenis kemoterapi perlu diteliti lebih lanjut untuk memastikan gejala yang terjadi hanya dipengaruhi opiat. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Payne dkk.²⁸ menunjukkan bahwa skor domain gejala pada kelompok fentanyl transdermal dan opiat oral tidak berbeda signifikan secara statistik ($p = 0,220$).

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang tidak seimbang pada kedua kelompok sehingga menyebabkan *power* penelitian kurang dari 80%. Kurangnya *power* penelitian ini menyebabkan pengaruh jenis opiat terhadap luaran klinik dan kualitas hidup tidak dapat dijustifikasi. Oleh karena

itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah subyek yang memadai. Penelitian ini tidak menganalisis riwayat penggunaan analgesik sebelumnya, pasien yang sudah pernah menggunakan opiat tentunya akan menghasilkan luaran klinik yang berbeda dengan pasien yang belum pernah menggunakan opiat. Hal ini berkaitan dengan adanya toleransi terhadap analgesik yang sudah pernah digunakan sebelumnya²⁹. Selain itu, komplikasi penggunaan opioid pada pengguna jangka panjang berupa *Opioid-induced Hyperalgesia (OIH)* juga dapat berpengaruh terhadap luaran penelitian³⁰. Faktor lain yang dapat mempengaruhi luaran klinik adalah kepatuhan pasien. Pasien yang menggunakan fentanyl transdermal cenderung patuh pada regimen pengobatan daripada pasien dengan opiat oral. Sedangkan faktor lain yang dapat berpengaruh pada kualitas hidup adalah kondisi sosio demografi. Namun pada penelitian ini, kepatuhan dan kondisi sosiodemografi tidak dianalisis.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, pengaruh jenis opiat terhadap penurunan intensitas nyeri, ketercapaian target nyeri dan perubahan kualitas hidup pada pasien kanker tidak dapat dijustifikasi. Namun, terdapat faktor demografi dan status penyakit yang berpengaruh pada luaran penelitian. Pada penelitian ini, usia berpengaruh terhadap penurunan intensitas nyeri dan stadium kanker berpengaruh pada domain status kesehatan global dari kualitas hidup.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al., Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016.
2. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, et al., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived

- with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017.
3. van Leeuwen M, Husson O, Alberti P, *et al.*, Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):114.
 4. Damodar G, Gopinath S, Vijayakumar S, Rao AY. Reasons for low quality of life in South Indian cancer patient population: a prospective observational study. *Indian J Pharm Sci*. 2014;76(1):2-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799733>. Accessed July 23, 2019.
 5. Wang H-L, Kroenke K, Wu J, Tu W, Theobald D, Rawl SM. Cancer-related pain and disability: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(6):813-821.
 6. Temel JS, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010.
 7. Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, *et al.*, Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(3):344-352.
 8. Thinh DHQ, Sriraj W, Mansor M, *et al.*, Analgesic Prescription Patterns and Pain Outcomes in Southeast Asia: Findings From the Analgesic Treatment of Cancer Pain in Southeast Asia Study. *J Glob Oncol*. 2018.
 9. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, *et al.*, A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician*. 2012.
 10. Ho KY, Ahn JS, Calimag MM, *et al.*, Inadequate treatment practices for pain relief and adverse event management in cancer patients across 10 countries/regions in Asia: a call for greater efforts to improve standards for patient care. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(3):159-166.
 11. Sloot S, Boland J, Snowden JA, *et al.*, Side effects of analgesia may significantly reduce quality of life in symptomatic multiple myeloma: a cross-sectional prevalence study. *Support Care Cancer*. 2015.
 12. Meng Z, Yu J, Acuff M, *et al.*, Tolerability of Opioid Analgesia for Chronic Pain: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1995. doi:10.1038/s41598-017-02209-x
 13. Perwitasari DA, Atthobari J, Dwiprahasto I, *et al.*, Translation and validation of EORTC QLQ-C30 into Indonesian version for cancer patients in Indonesia. *Jpn J Clin Oncol*. 2011.
 14. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
 15. Swarm R, Abernethy P, Angheliescu DL, *et al.*, Adult Cancer Pain. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2010;8(9):1046-1086.
 16. Wang D-D, Ma T-T, Zhu H-D, Peng C-B. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Supplement):S14-S21.
 17. Yen CR, Tsou MY, Mandell MS, *et al.*, An analysis of patient variables that influence intravenous patient-controlled analgesic use of morphine with quantile regression. *Anesthesiology*. 2010;112(3):688-695.
 18. Symeonidi M, Panagiotou I, Tsilika E, Roumeliotou A, Galanos A, Mystakidou K. Factors Affecting Opioid Treatment in Cancer Patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):256. doi:10.18433/jpps29396
 19. Naples JG, Gellad WF, Hanlon JT. Managing pain in older adults: The role of opioid analgesics. *Clin Geriatr Med*.

- 2016;32(4):725-735.
20. Singh H, Banipal RPS, Singh B. Assessment of Adequacy of Pain Management and Analgesic Use in Patients With Advanced Cancer Using the Brief Pain Inventory and Pain Management Index Calculation. *J Glob Oncol*. 2016;3(3):235-241.
 21. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res*. 2016:20.
 22. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al., Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(5):436-442.
 23. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(5):254-261.
 24. Rudowska J. Management of breakthrough pain due to cancer. *Contemp Oncol*. 2012;16(6):498-501.
 25. Devulder J, Jacobs A, Richarz U, Wiggett H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *BJA Br J Anaesth*. 2009;103(4):576-585.
 26. Yang Q, Xie D-R, Jiang Z-M, et al., Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:67. doi:10.1186/1756-9966-29-67
 27. Thapa N, Maharjan M, Xiong Y, et al., Impact of cervical cancer on quality of life of women in Hubei, China. *Sci Rep*. 2018;8(1):11993.
 28. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16(4):1588-1593.
 29. Brush DE. Complications of Long-Term Opioid Therapy for Management of Chronic Pain: The Paradox of Opioid-Induced Hyperalgesia. *J Med Toxicol*. 2012;8(4):387-392.
 30. Velayudhan A, Bellingham G, Morley-Forster P. Opioid-induced hyperalgesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014;14(3):125-129.

Hubungan Penyakit Diabetes Melitus dan Penggunaan Antidiabetes Terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara

Association Between Diabetes Mellitus and Diabetes Medication use in Breast Cancer Recurrence

Fitri Wulandari¹, Kartika Widayati², Fita Rahmawati^{3*}

¹ Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Instalasi Kanker Terpadu "Tulip" Rumah Sakit Umum Pendidikan dr.Sardjito, Yogyakarta

³ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 24-07-2019

Revised: 19-09-2019

Accepted: 27-09-2019

Korespondensi : Fita Rahmawati : Email : rahmawati_f@ugm.ac.id

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan kanker terbanyak dengan prevalensi 43,3% dan angka kematian mencapai 12,9%. Prognosis kanker payudara dapat dipengaruhi oleh penyakit Diabetes Melitus (DM), sehingga upaya pengendalian DM melalui terapi antidiabetes sangat diperlukan, namun terapi antidiabetes juga dilaporkan berhubungan dengan prognosis kanker payudara. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan penyakit diabetes melitus dan penggunaan antidiabetes terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara. Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif, melibatkan total 176 pasien wanita kanker payudara non metastasis yang mendapatkan kemoterapi, terdiri dari 88 pasien dengan DM dan 88 pasien non DM. Eksposur dalam penelitian adalah penyakit DM dan jenis antidiabetes (terapi berbasis merformin dan non metformin), sedangkan luaran penelitian adalah rekurensi atau kekambuhan kanker payudara. Data penelitian diperoleh dari rekam medik pasien di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Analisis penelitian menggunakan *Chi-square*, metode *Kaplan Meier* serta *Cox-regression* untuk mengetahui *Hazard Ratio* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit DM pada pasien kanker payudara berhubungan dengan meningkatnya resiko rekurensi (HR 2,458 ;95% CI 1,571-3,846, *log rank test* P=0,000), sementara penggunaan jenis antidiabetes (metformin maupun nonmetformin) untuk mengendalikan DM pada pasien kanker payudara tidak berhubungan dengan meningkatnya resiko rekurensi (HR 1,391;95% CI 0,816 – 2,370, *log rank test* P=0,210). Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan pemantauan kadar glukosa darah secara berkala.

Kata kunci: Kanker Payudara; Diabetes; Antidiabetes; Rekurensi

ABSTRACT

Breast cancer is the cancer with the most prevalence of 43.3% and the mortality rate that reaches 12.9%. The prognosis of breast cancer can be affected by diabetes mellitus (DM), so that efforts to control DM through antidiabetic therapy are very necessary, but antidiabetic therapy is also reported to be associated with the prognosis of breast cancer. The purpose of this study was to determine the relationship of diabetes and antidiabetic use to recurrence in breast cancer patients. This study used a retrospective cohort design, involving 176 female non-metastatic breast cancer patients who received chemotherapy, consisting of 88 patients with DM and 88 non-DM patients. The exposures in the study were diabetes mellitus and the types of antidiabetic drugs (metformin and non metformin based therapy), while the study output was the recurrence of breast cancer. The research data was obtained from the patient's medical records at RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Research analysis used Chi-square, Kaplan Meier method and Cox-regression to estimate Hazard Ratio with 95% confidence interval. The results showed DM in breast cancer patients was associated with increased the risk of recurrence (HR 2,458; 95% CI 1,571-3,846, *log rank test* P=0,000), while the use of antidiabetic types (metformin and nonmetformin) to control DM in breast cancer patients was not associated with the risk of recurrence (HR 1.391; 95% CI 0.816 - 2.370, *log rank test* P=0.210). Further research is warranted by monitoring blood glucose levels regularly.

Keywords: Breast Cancer; Diabetes; Antidiabetic; Recurrence

PENDAHULUAN

Di Indonesia, kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan

persentase kasus tertinggi, sebesar 43,3%, dan persentase kematian akibat kanker payudara sebesar 12,9%. Data dari Kemenkes RI tahun

2015 menyebutkan bahwa Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk kanker payudara, yaitu sebesar 2,4%¹. Diabetes melitus (DM) adalah kondisi kronik yang umumnya memiliki karakteristik hiperglikemia, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Berdasarkan data WHO, Indonesia diprediksi mengalami peningkatan jumlah penyandang DM dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030². Sebanyak 8-18% pasien kanker memiliki penyakit DM, dimana diabetes dapat meningkatkan progresi kanker payudara³. Hal ini berhubungan dengan efek fisiologi hiperglikemia atau hiperinsulinemia pada pasien DM yang akan berdampak pada progresi sel tumor, salah satunya melalui jalur *insulin/insulin-like growth receptor-1* (IGF-1R)⁴. DM dapat meningkatkan resiko kekambuhan hingga 2,5 kali lebih cepat pada pasien kanker payudara⁵. Oleh karena itu, upaya untuk pengendalian DM diperlukan untuk memperbaiki prognosis kanker payudara.

Terapi antidiabetes dilaporkan memiliki hubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara pada beberapa studi. Pasien kanker payudara yang mengonsumsi metformin memiliki angka *overall survival* (OS), *cancer spesific survival* (CSS) dan *disease free survival* (DFS) yang secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan pasien kanker payudara yang mengonsumsi selain metformin⁶⁻⁹, sedangkan penggunaan sulfonilurea dan insulin berhubungan dengan terjadinya rekurensi (HR=1.94;95% CI 1.08–3.48) dibandingkan dengan penggunaan metformin³. Insulin dan sulfonilurea dapat meningkatkan resiko rekurensi melalui stimulasi aktivitas IGF-1R yang akan mengaktifasi *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) sehingga memicu pertumbuhan dan proliferasi sel kanker, sedangkan metformin mampu menurunkan tingkat ikatan insulin dan IGF-1R di sirkulasi, sehingga akan meningkatkan prognosis kanker¹⁰⁻¹². Studi mengenai penyakit DM sekaligus penggunaan jenis terapi antidiabetes terhadap prognosis kanker sangat jarang dilakukan di Indonesia serta masih terbatas pada analisis

epidemiologi dan laboratoris^{12,13}. Belum terdapat data penelitian analisis *survival* terkait hubungan penyakit DM dan jenis penggunaan antidiabetes terhadap prognosis kanker payudara. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan penyakit DM dan penggunaan jenis antidiabetes terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara.

METODE

Rancangan dan Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif. Populasi pasien kanker payudara di peroleh dari instalasi kanker terpadu “Tulip” RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan sumber data melalui rekam medis pasien tahun 2015 – 2018. Jumlah minimal subjek penelitian yang dilibatkan berdasarkan perhitungan besaran sampel adalah 88 pasien untuk setiap kelompok, dengan kriteria inklusi wanita kanker payudara berusia ≥ 18 tahun dengan stadium kanker non metastase (I, II, III) dan mendapatkan kemoterapi berbasis taxan dan atau antrasiklin. Analisis pengaruh penyakit DM terhadap rekurensi dilakukan dengan melibatkan 2 kelompok subjek penelitian dengan total 176 pasien, terdiri dari 88 pasien kanker payudara dengan DM dan 88 pasien kanker payudara non DM. Pada analisis yang terpisah, dilakukan evaluasi pengaruh jenis antidiabetes terhadap rekurensi dengan melibatkan 88 pasien kanker payudara yang terdiagnosis DM dan mendapatkan terapi antidiabetes berbasis metformin dan non metformin (insulin dan sulfonilurea). Rekurensi dinilai sebagai kekambuhan kembali kanker payudara, termasuk rekurensi lokal, regional atau sistemik/jauh terhitung sejak pasien pertama kali terdiagnosis kanker payudara. Pasien akan di eksklusi dari penelitian jika memiliki kanker di 2 area tubuh yang berbeda atau menderita lebih dari 1 kanker.

Pengumpulan Data

Pada penelitian ini dilakukan pengambilan sampel menggunakan teknik

Tabel I. Gambaran Karakteristik Pasien Kanker Payudara

Variabel	Total Jumlah Subjek N=176	Rekurensi		P-value
		Ya N (%)	Tidak N (%)	
Usia				
<50 tahun	47 (26,7)	23 (26,1)	24 (27,3)	0,856
≥50 tahun	129 (73,3)	65 (73,9)	64 (72,7)	
BMI				
Obesitas	20 (11,4)	8 (9,1)	12 (13,6)	0,342
Non obesitas	156 (88,6)	80 (90,9)	76 (86,4)	
Stadium Kanker				
Stadium II	45 (26,5)	18 (20,5)	27 (30,7)	0,120
Stadium III	131 (74,4)	70 (79,5)	61 (69,3)	
Tipe Molekuler Kanker Payudara				
Hormon reseptor positif	95 (54)	45 (51,1)	50 (56,8)	0,317
HER2 positif	25 (14,2)	16 (18,2)	9 (10,2)	
Triple negatif	56 (31,8)	27 (30,7)	29 (33)	
Jenis Kemoterapi				
Antrasiklin	113 (64,2)	55 (62,5)	58 (65,9)	0,637
Non antrasiklin	63 (35,8)	33 (37,5)	30 (34,1)	

purposive sampling, yaitu pengambilan sampel secara sengaja sesuai dengan persyaratan sampel yang diperlukan. Pasien yang memasuki kriteria inklusi dimasukkan ke dalam sampel penelitian. Data demografi, diagnosis DM, obat antidiabetes yang digunakan, status dan durasi rekurensi pasien diperoleh dari rekam medis.

Analisis Statistik

Metode *Chi square*, *Kaplan meier* dan *Cox proporsional hazard regression* digunakan untuk menganalisis hubungan penyakit DM dan penggunaan jenis antidiabetes terhadap resiko rekurensi pada pasien kanker payudara. Estimasi *hazard ratio* (HR) dengan 95% confidence interval (CI) dilakukan untuk meminimalkan potensial faktor pengganggu. Analisis *Chi-Square* digunakan untuk mengevaluasi hubungan faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara. Seluruh analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program statistik terkomputerisasi. Hasil analisis dikatakan bermakna jika $P < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN Karakteristik Subjek Penelitian

Gambaran karakteristik pasien kanker payudara sebagai subjek penelitian meliputi usia, *Body Mass Index* (BMI), stadium kanker, subtype molekuler kanker payudara dan jenis kemoterapi yang merupakan faktor resiko atau prognostik penting pada kanker payudara¹⁴. Data karakteristik pasien kanker payudara secara detail dijelaskan pada Tabel I.

BMI non obesitas (88,6%). Pasien wanita pasca menopause (≥50 tahun) dan BMI yang besar akan mengalami peningkatan lemak pada jaringan adiposa, yang akan meningkatkan produksi hormon estrogen. Banyaknya estrogen dalam tubuh beresiko meningkatkan progresivitas sel kanker sehingga dapat menyebabkan terjadinya rekurensi yang lebih cepat¹⁵⁻¹⁷. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk menyatakan bahwa wanita kanker payudara ≥50 tahun memiliki faktor resiko prognosis yang buruk dibandingkan dengan pasien kanker payudara usia muda (HR 2,77; 95%CI, 2.62-2.94; $p < 0.001$)¹⁶. Dalam penelitian ini, faktor usia ($p = 0,856$) tidak berhubungan

terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Kaplan dkk bahwa usia (OR 1,01 95% CI 0,98-1,042) dan status menopause (OR 0,56, 95% CI, 0,26-1,22) baik pada pasien kanker payudara dengan DM dan non DM tidak berhubungan dengan kejadian rekurensi ($p>0,05$)¹⁸.

BMI juga sering dikaitkan dengan progresi kanker payudara, dimana pasien *overweight* atau obesitas memiliki resiko lebih tinggi terkena kanker payudara dibandingkan pasien dengan BMI normal karena tingginya kadar lemak akan meningkatkan jumlah esterogen tubuh^{17,19}, namun BMI normal dengan lemak tubuh yang tinggi juga dapat mempengaruhi prognosis pasien kanker payudara. Sebuah penelitian dari Iyengar dkk, menyatakan bahwa pasien kanker payudara dengan BMI normal yang memiliki kadar total lemak tubuh tinggi beresiko terhadap peningkatan kecepatan progresivitas kanker payudara (HR 1,89; 95% CI, 1.21-2.95), karenanya BMI tidak dapat digunakan sebagai indikator perhitungan lemak tubuh sebab hanya didasarkan pada berat dan tinggi badan²⁰. Dalam penelitian ini, faktor BMI ($p=0,342$) tidak berhubungan terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara.

Sebanyak 74,4% pasien kanker payudara dalam penelitian terdiagnosis stadium III. Keterlambatan pasien kanker payudara dalam pemeriksaan pertama kali ke pelayanan kesehatan menyebabkan peningkatan sekitar 60-70% jumlah kasus baru kanker payudara dengan diagnosa stadium lanjut yang dapat menyebabkan menurunnya prognosis kanker dan meningkatnya angka mortalitas²¹. Subtipe molekuler kanker payudara berkaitan dengan progresi kanker payudara karena memiliki karakteristik proliferasi yang berbeda²². Pada penelitian ini jenis kanker payudara hormon reseptor positif menduduki prevalensi tertinggi yaitu 54%, sesuai dengan penelitian oleh Fallahpour dkk dimana hormon reseptor positif merupakan

subtipe paling banyak terdiagnosis dengan prognosis yang paling baik^{22,23}. Dalam penelitian ini stadium kanker ($p=0,120$) dan tipe molekuler kanker payudara ($p=0,317$) tidak berpengaruh terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara. Hal ini sejalan pada penelitian yang dilakukan oleh Kaplan dkk bahwa tipe molekuler kanker khususnya hormon reseptor positif tidak berpengaruh terhadap kejadian rekurensi kanker payudara (OR 0,78 95% CI 0,44-1,41, $p>0,05$)¹⁸.

Antrasiklin dan taxan merupakan jenis golongan kemoterapi neoadjuvan atau adjuvan yang biasa digunakan pada pasien kanker payudara baik stadium dini ataupun stadium lanjut²⁴. Jenis kemoterapi yang paling banyak digunakan pada penelitian ini yaitu kemoterapi berbasis antrasiklin dengan presentasi 64,2%. Penggunaan kombinasi sekuel antara antrasiklin dan taxan sering digunakan pada terapi kanker payudara untuk mengurangi resiko terjadinya rekurensi dengan standar penggunaan regimen antrasiklin diikuti dengan taxan²⁵. Penambahan taxan pada regimen yang mengandung antrasiklin kemoterapi dapat menurunkan resiko kekambuhan hingga 35%²⁶. Pada penelitian ini jenis kemoterapi tidak berhubungan dengan terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara ($p=0,637$). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Ntellas dkk bahwa penggunaan kombinasi kemoterapi antrasiklin dan taxan versus taxan dan siklofosfamid tidak menunjukkan hasil yang signifikan pada rekurensi pasien kanker payudara (HR 1,11; 95% CI, 0,95-1,30; $p=0,18$)²⁷.

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel I. karakteristik pasien meliputi usia, BMI, stadium, subtipe molekuler kanker payudara dan jenis kemoterapi tidak berhubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara ($P>0,05$). Dengan demikian faktor resiko ini tidak menjadi faktor pengganggu terhadap terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara.

Tabel II. Proporsi Kejadian Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Status Penyakit Diabetes Melitus

Kelompok Pasien berdasarkan Status Penyakit	Jumlah Subjek (%)	Rekurensi			
		Ya (%)	Tidak (%)	P-Value	OR (95% CI)
Diabetes	88 (50)	59 (67)	29 (33)	0,000	4,139 (2,208 - 7,761)
Non Diabetes	88 (50)	29 (33)	59 (67)		

Tabel III.. Estimasi Waktu Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Status Penyakit Diabetes Melitus

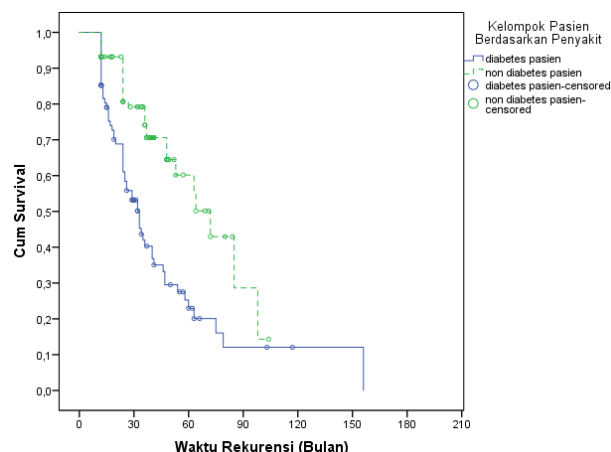
Kelompok Pasien berdasarkan Status Penyakit	Estimasi Waktu Rekurensi		
	Median Survival Time (bulan)	Long Rank P-Value	HR (95% CI)
Diabetes	33±4	0,000	2,458 (1,571-3,846)

Hubungan Penyakit Diabetes terhadap Rekurensi Pasien Kanker Payudara

Rekurensi pada kelompok pasien kanker payudara dengan DM terjadi sebanyak 67%, sementara rekurensi pada pasien kanker payudara tanpa DM terjadi sebanyak 33%. Berdasarkan Tabel II. dapat disimpulkan bahwa pasien kanker payudara dengan penyakit DM memiliki resiko rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kanker payudara non DM (OR 4,139; 95% CI 2,208-7,761, $P=0,000$). Penyakit DM sering kali dikaitkan dengan kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara. Hal ini berkaitan dengan kondisi hiperglikemia pada DM yang dapat meningkatkan terjadinya proses inflamasi melalui peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menginduksi terjadinya hiperinsulinemia sehingga meningkatkan aktivitas IGF-1R yang dapat menstimulasi proliferasi sel kanker^{4,28}. Kejadian rekurensi yang meningkat pada pasien kanker payudara dengan DM, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kaplan dkk, bahwa penyakit DM dapat meningkatkan kejadian rekurensi dibandingkan pasien kanker payudara non DM (OR 2,21; 95% CI 1,23-3,96)¹⁸.

Selain menyebabkan kejadian rekurensi yang lebih besar pada pasien kanker payudara, penyakit DM juga berhubungan

dengan waktu terjadinya rekurensi yang berkaitan dengan progresivitas kanker. Berdasarkan Tabel III sebanyak 50% pasien kanker payudara dengan DM telah mengalami rekurensi dalam waktu 33±4 bulan, sementara 50% pasien kanker payudara non DM mengalami waktu rekurensi dalam waktu 72±7 bulan, sehingga penyakit DM secara signifikan dapat menyebabkan terjadinya resiko rekurensi yang lebih cepat pada pasien kanker payudara (HR 2,458; 95% CI 1,571-3,846, *log rank test* $P=0,000$). Melalui kurva *Kaplan Meier* pada Gambar 1. terlihat pula bahwa kedua garis survival tidak saling berpotongan, yang berarti perbandingan kecepatan kejadian rekurensi antara kelompok pasien kanker payudara dengan penyakit DM dan kelompok pasien kanker payudara non DM adalah proporsional atau memenuhi hazard²⁹. Hubungan penyakit DM yang signifikan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara dalam penelitian ini, sejalan dengan sebuah penelitian meta analisis yang melibatkan 48.315 wanita kanker payudara, bahwa kondisi DM dapat meningkatkan rekurensi yang lebih cepat (HR 1,28; 95% CI 1,09-1,50), tidak hanya rekurensi bahkan kondisi DM juga dapat meningkatkan mortalitas pada pasien kanker payudara (HR 1,51 95% CI 1,34- 1,70)⁵. Sebuah penelitian kohort juga membuktikan hasil yang sama



Gambar I. Hubungan Penyakit DM terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara

bahwa penyakit DM pada wanita kanker payudara dapat meningkatkan angka rekurensi lebih cepat dibandingkan dengan pasien kanker payudara non DM (HR 1,51; 95% CI, 1,09-2,25)³. Berdasarkan hasil penelitian, penyakit DM dapat menjadi faktor prognostik independen pada pasien kanker payudara¹⁸. Selain karena adanya resiko hiperinsulinemia yang memiliki efek mitogenik pada sel kanker payudara, menurut Peairs dkk, terdapat tiga hal yang dapat memperantarai hal tersebut yaitu karena kanker payudara dapat muncul atau kambuh pada pasien yang mengalami penyakit kronis, adanya kemungkinan efek toksisitas akibat kemoterapi dan kemungkinan terapi diabetes yang kurang memadai³⁰. Oleh karena itu, penting untuk dilakukan evaluasi penggunaan antidiabetes terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara dengan DM.

Hubungan Penggunaan Antidiabetes terhadap Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara dengan DM

Analisis penggunaan antidiabetes terhadap rekurensi dilakukan pada pasien kanker payudara dengan DM. Dari 88 pasien kanker payudara dengan DM, sebanyak 60,2% pasien yang menggunakan terapi non metformin dan 39,8% pasien menggunakan terapi berbasis metformin. Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel IV. rekurensi pada kelompok pasien kanker payudara yang menggunakan antidiabetes non metformin terjadi sebanyak 69,8%, sementara rekurensi

pada pasien kanker payudara yang menggunakan metformin terjadi sebanyak 62,9%, namun penggunaan jenis antidiabetes yang berbasis metformin maupun non metformin tidak berhubungan terhadap resiko terjadinya rekurensi (OR 1,366; 95% CI 0,554 – 3,369, $P=0,497$). Pada penelitian ini, walaupun penggunaan antidiabetes tidak berpengaruh secara signifikan terhadap rekurensi, penggunaan metformin sering dikaitkan dengan penurunan progresivitas kanker payudara karena secara teoritis metformin memiliki aktivitas sebagai antikanker yang bertindak langsung pada sel kanker melalui jalur *Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase* (AMPK) sehingga menghambat sinyal aktivasi *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) yang merupakan faktor terjadinya pertumbuhan dan proliferasi sel kanker, serta bertindak melalui pengurangan insulin dalam darah yang menyebabkan berkurangnya aktivasi insulin/reseptor IGF-1 pada sel tumor sehingga dapat menurunkan stimulasi mitogenik proliferasi sel, pembentukan tumor, dan metastasis^{3,5,31,32}.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan metode *Kaplan Meier* pada Tabel V sebanyak 50% pasien yang menggunakan antidiabetes non metformin telah mengalami rekurensi dalam waktu 25±5 bulan, sementara 50% pasien kanker payudara non DM mengalami waktu rekurensi dalam waktu 34±3 bulan, walaupun demikian

Tabel IV. Proporsi Kejadian Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Penggunaan Jenis Antidiabetes

Kelompok Pasien berdasarkan Jenis Antidiabetes	Jumlah Subjek (%)	Rekurensi			
		Ya (%)	Tidak (%)	P-Value	OR (95% CI)
Metformin	35 (40)	22 (62,9)	13 (37,1)	0,497	1,366 (0,554 – 3,369)
Non Metformin	53 (60)	37 (69,8)	16 (30,2)		

Tabel V. Estimasi Waktu Rekurensi pada Pasien Kanker Payudara berdasarkan Penggunaan Antidiabetes

Kelompok Pasien berdasarkan Antidiabetes	Estimasi Waktu Rekurensi		
	Median Survival Time (bulan)	Long Rank P-Value	HR (95% CI)
Metformin	34±3	0,210	1,391
Non Metformin	25±5		(0,816 – 2,370)

penggunaan jenis antidiabetes berbasis metformin maupun non metformin untuk mengendalikan DM tidak berhubungan dengan resiko terjadinya rekurensi yang lebih cepat (HR 1,391; 95% CI 0,816 – 2,370, *log rank test* $P=0,210$). Penggunaan jenis antidiabetes untuk mengendalikan DM yang tidak berhubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara, juga dipaparkan pada beberapa penelitian sebelumnya. Sejalan dengan penelitian Oppong dkk, berdasarkan hasil identifikasi selama 87 bulan dari 313 pasien kanker payudara dengan DM, penggunaan metformin tidak berhubungan dengan resiko rekurensi pada pasien kanker payudara (*log rank test* $P=0,61$)³¹. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan metformin terhadap peningkatan angka ketahanan hidup pasien (HR 0,97; 95% CI 0,92-1,02)³². Hal ini dapat dimungkinkan karena mekanisme metformin sebagai antikanker yang bersifat predominant terhadap jenis kanker tertentu yang diderita pasien³³, dimana metformin dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker yang telah resisten terhadap terapi transtuzumab pada kanker payudara HER2 positif³⁴, serta memiliki efek minimal terhadap penghambatan proliferasi sel kanker dan induksi apoptosis pada kanker payudara tipe triple negatif³⁵.

Penelitian lain menyebutkan bahwa metformin dapat menurunkan angka kematian hingga 48% pada kanker payudara jenis HER2 positif³⁶.

Keterbatasan penelitian ini adalah terdapat beberapa variabel yang belum dikendalikan seperti pengaruh intensitas dosis kemoterapi yaitu kesesuaian siklus dan ketepatan waktu kemoterapi serta kadar glukosa darah pasien yang dimungkinkan dapat mempengaruhi prognosis kanker payudara.

KESIMPULAN

Penyakit DM berhubungan dengan resiko terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara (HR 2,458 ;95% CI 1,571-3,846, *log rank test* $P=0,000$). Penggunaan jenis antidiabetes baik golongan metformin ataupun non metformin untuk mengendalikan DM pada pasien kanker payudara tidak berhubungan terhadap resiko kejadian rekurensi (HR 1,391;95% CI 0,816 – 2,370, *log rank test* $P=0,210$). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui apakah terdapat mekanisme antikanker dari metformin yang lebih dominan pada subtipe molekuler kanker payudara tertentu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah memberikan

dana dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebagai tempat penelitian. Seluruh penulis tidak memiliki konflik interest terhadap instansi yang terlibat dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Stop Kanker. 2015.
2. Kemenkes RI. Infodatin - Hari Diabetes Sedunia. 2018.
3. Calip GS, Yu O, Hoskins KF, Boudreau DM. Associations between diabetes medication use and risk of second breast cancer events and mortality. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1065-1077.
4. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, et al., Diabetes and Breast Cancer Subtypes. Ahmad A, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(1):1-16.
5. Zhao X-B, Ren G-S. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5602.
6. Besic N, Satej N, Ratosa I, et al., Long-term use of metformin and the molecular subtype in invasive breast carcinoma patients – a retrospective study of clinical and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
7. Kim HJ, Kwon H, Lee JW, et al., Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1).
8. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Diabetes Treatments and Risks of Adverse Breast Cancer Outcomes among Early-Stage Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. *Cancer Res*. 2017;77(21):6033-6041.
9. Sonnenblick A, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al., Impact of Diabetes, Insulin, and Metformin Use on the Outcome of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Primary Breast Cancer: Analysis From the ALTTO Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1421-1429.
10. Park HK. Metformin and Cancer in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2013;37(2):113.
11. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. Metformin and Cancer. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(4):228-235.
12. Yudhani RD. Epidemiological and Experimental Studies: The Role of Metformin on Colorectal Cancer. *Indones J Clin Pharm*. 2016;5(4):258-268.
13. Jayalie VF, William A, Irawan C. Peran Metformin sebagai Inhibitor Jaras Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R), Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), dan. *Contin Prof Dev*. 2016;43(6):6.
14. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer. *Oncol Breast Cancer*. 2004;9:606-616.
15. Amandito R, Viryawan C, Santoso F, Gautami W, Panigoro SS. The Characteristics of Breast Cancer Patients in “Dharmais” Hospital National Cancer Center Jakarta Based on Occupational and Environmental Status. *Indones J Cancer*. 2014;7:2:53-59.
16. Chen H, Zhou M, Tian W, Meng K, He H. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. Coleman WB, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0165409.
17. Munsell MF, Sprague BL, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body Mass Index and Breast Cancer Risk According to Postmenopausal Estrogen-Progestin Use and Hormone Receptor Status. *Epidemiol Rev Oxf Univ Press*. 2014;36:114-136.
18. Kaplan MA, Pekkoley Z, Kucukoner M, et al., Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Med Oncol*. 2012;29(3):1576-1580.
19. Sun L, Zhu Y, Qian Q, Tang L. Body mass index and prognosis of breast

- cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11220.
20. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, *et al.*, Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index. *JAMA Onkol*. 2019:E1-E9.
 21. Dyanti GAR, Suariyani NLP. Faktor-faktor Keterlambatan Penderita Kanker Payudara dalam Melakukan Pemeriksaan Awal ke Pelayanan Kesehatan. *J Kesehatan Masy*. 2016;11(2):276.
 22. Fallahpour S, Navaneelan T, De P, Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017;5(3):E734-E739.
 23. Abubakar M, Sung H, Bcr D, *et al.*, Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1).
 24. Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep Springer*. 2013;5(1):42-50.
 25. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'connell D, Goodwin A. Sequencing of Anthracyclines and Taxanes in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(2):1-4.
 26. Burstein HJ. Adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer. Hayes DF, Vora SR, eds. 2018.
 27. Ntellas P, Spathas N, Agelaki S, Zintzaras E, Saloustros E. Taxane & cyclophosphamide vs anthracycline & taxane-based chemotherapy as adjuvant treatment for breast cancer: a pooled analysis of randomized controlled trials by the Hellenic Academy of Oncology. *Oncotarget*. 2019;10(11).
 28. Ferroni P, Riondino S, Buonomo O, Palmirotta R, Guadagni F, Roselli M. Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-10.
 29. Kishore J, Goel M, Khanna P. Understanding Survival Analysis: Kaplan-Meier Estimate. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1(4):274.
 30. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, *et al.*, Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):40-46.
 31. Oppong BA, Pharmed LA, Oskar S, *et al.*, The effect of metformin on breast cancer outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cancer Med*. 2014;3(4):1025-1034.
 32. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association Between Metformin Therapy and Mortality After Breast Cancer: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3018-3026.
 33. Dowling RJO, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(3):R31-R43.
 34. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Yang X, Lind SE, Thor AD. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle*. 2011;10(17):2959-2966.
 35. Bayraktar S, Hernandez-Aya LF, Lei X, *et al.*, Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer*. 2012;118(5):1202-1211.
 36. He X, Esteva FJ, Ensor J, Hortobagyi GN, Lee M-H, Yeung S-CJ. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1771-1780.