

Studi Pendahuluan Profil Penggunaan Obat dan Kepatuhan terhadap Pengobatan pada Pasien Lupus di Komunitas

(Preliminary study on the profile of medication use and patient compliance in the treatment of systemic lupus erythematosus)

Sylvi Irawati^{1*}, Adji Prayitno¹, Angel², & Rosati Herma Safitri³

¹Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas Surabaya

²Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

³Tayasan Lupus Indonesia Cabang Surabaya Jawa Timur

Keywords:
systemic lupus erythematosus, drug utilization, compliance

Kata kunci:
systemic lupus erythematosus, lupus, penggunaan obat, kepatuhan

ABSTRACT: This study aimed to describe medications used and compliance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. This was a non-experimental and prospective study. Patients aged ≥ 18 years old, used medications for SLE and consented to participate were included in this study. Data was collected from September to November 2012 by observation and interview. Pill count method was used to measure patients compliance. All of 15 patients participated in this study were female with median of age 30 years old. Three patients received single medication and the rest received combination drugs. All patients used corticosteroids. In 12 patients it was combined with 1 or 2 of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). More than 50% patients did not comply with their medications. Further research is needed to elicit barriers for noncompliance and to produce strategy for improving the medication-taking-related behaviour in SLE patients.

ABSTRAK: Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai penggunaan obat dan kepatuhan pasien *systemic lupus erythematosus* (SLE) terhadap pengobatannya. Desain penelitian ini bersifat observasional dan prospektif. Pasien SLE yang berpartisipasi dalam penelitian adalah pasien yang berusia ≥ 18 tahun, sedang menggunakan obat SLE, dan bersedia berpartisipasi. Pengumpulan data dilakukan selama bulan September sampai dengan November 2012. Metode pengumpulan data yang digunakan adalah observasi dan wawancara. Metode pill count digunakan untuk mengukur kepatuhan pasien. Terdapat 15 pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian. Seluruh pasien tersebut berjenis kelamin perempuan dengan median usia 30 tahun. Sebanyak 3 pasien menerima 1 macam obat, sementara sisanya menggunakan kombinasi obat. Semua pasien menggunakan corticosteroids. Sebanyak 12 pasien menggunakan kombinasi corticosteroids dengan 1 atau 2 obat dari golongan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs). Lebih dari 50% pasien tidak patuh terhadap pengobatan. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk menggali faktor-faktor yang menghambat kepatuhan pasien terhadap pengobatan serta untuk menghasilkan strategi perbaikan bagi masalah ini.

PENDAHULUAN

Systemic lupus erythematosus (SLE) merupakan penyakit autoimun yang mempengaruhi banyak sistem tubuh dan melahirkan manifestasi yang bervariasi. Penyebab penyakit ini multifaktorial dan belum dapat digambarkan secara utuh. Penelitian menunjukkan bahwa SLE lebih sering dialami

oleh ras non-Caucasian, seperti Afrika-Amerika, Hispanik, dan Asia. Selama periode tahun 1951 sampai dengan 2001, prevalensi SLE di Amerika Serikat dan Kanada berkisar antara 0,48-7,85 per 10.000 pasien per tahun, sementara insidennya berkisar antara 0,07-0,74 per 10.000 pasien per tahun. Di beberapa negara Eropa, selama periode 1975 sampai dengan 2004, prevalensi dan insiden

*Corresponding Author: Sylvi Irawati (Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) Universitas Surabaya)
email: sylviirawati.2010@gmail.com

Article History:

Received: 5 Sep 2015

Published: 1 Nov 2015

Accepted: 21 Sep 2015

Available online: 13 Jan 2016

SLE berturut-turut berkisar antara 2,03–20,7 dan 0,22–3,19 per 10.000 pasien per tahun [1]. Insiden rata-rata lupus (*systemic lupus erythematosus*, SLE) selama tahun 1972–1990 di beberapa daerah di Indonesia bervariasi dari 1,47–3,77 per 10.000 perawatan. Yayasan Lupus Indonesia (YLI) memperkirakan terdapat 100.000 insiden lupus per tahun di Indonesia [2].

Pasien SLE memerlukan kepatuhan terhadap pengobatan jangka panjang agar tetap berada dalam kondisi remisi (bebas gejala lupus) [3]. Akan tetapi, informasi mengenai obat-obat yang digunakan oleh pasien SLE beserta kepatuhan pasien terhadap pengobatan tersebut, khususnya di Surabaya, masih terbatas.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional yang dilakukan secara prospektif. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien lupus yang terdaftar sebagai anggota Yayasan Lupus Indonesia Cabang Surabaya. Kriteria inklusi penelitian antara lain: 1) pasien berusia ≥ 18 tahun, 2) sedang menggunakan obat-obat lupus, dan 3) bersedia menjadi partisipan dalam penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Obat-obat yang digunakan oleh pasien lupus diklasifikasikan menurut mekanisme kerjanya

secara farmakologis. Kepatuhan penggunaan obat dinilai menggunakan metode *pill count* dengan rumus yang diberikan pada gambar 1. Pasien diklasifikasikan ke dalam kelompok patuh bila hasil perhitungan dengan metode *pill count* menunjukkan nilai $\geq 80\%$. Perhitungan jumlah obat untuk setiap pasien dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu: pada awal penelitian, serta pada akhir bulan pertama dan akhir bulan ke-2 setelah awal penelitian.

$$\text{Hasil} = \frac{\sum (\text{total pill} - \text{sisa pill}) \text{ dalam 1 bulan}}{\sum \text{pill yang seharusnya diminum dalam 1 bulan}}$$

Gambar 1. Rumus perhitungan *pill count*

HASIL DAN DISKUSI

Pasien lupus yang memenuhi kriteria inklusi penelitian sebanyak 15 orang. Pengamatan terhadap pengobatan dan kepatuhan pasien dilakukan selama 2 bulan, yaitu bulan September sampai dengan November 2012. Semua pasien berjenis kelamin wanita. Median usia pasien adalah 30 tahun. Rentang usia pasien adalah 20 sampai dengan 47 tahun. Karakteristik pasien diberikan pada Tabel 1.

Jenis kelamin pasien yang mendominasi dalam penelitian ini sebanding dengan karakteristik pasien dari penelitian yang dilakukan oleh Koneru,

Tabel 1. Karakteristik pasien *systemic lupus erythematosus*

Karakteristik	Jumlah pasien	Persentase (%)
Jenis kelamin		
• Perempuan	15	100,00
Rata-rata usia (median, rentang) dalam tahun	30,00 (20,00–47,00)	
Lama menderita SLE (median, rentang) dalam tahun	3,00 (0,67–7,00)	
Pendidikan		
• Strata 1	9	60,00
• Sekolah Menengah Atas	4	26,66
• Diploma 3	1	6,67
• Diploma 2	1	6,67

Keterangan: persentase diperoleh dari hasil pembagian jumlah pasien pada karakteristik tertentu dengan total pasien (N=15).

et al. dan Daleboudt, et al. [4,5], yaitu sebagian besar pasien, secara berturut-turut 97% dan 94%, adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan data epidemiologi SLE yang membuktikan bahwa jenis kelamin mempengaruhi terjadinya penyakit ini dan biasanya (80-97%) yang terkena adalah perempuan, baik di Asia maupun di dunia [1,6]. Terdapat perbedaan antar literatur mengenai rasio SLE pada wanita dibandingkan pria, ada yang mengatakan 10:1 [5], ada pula yang mengatakan 12:1 [1].

Salah satu hipotesis yang menjelaskan risiko terkena SLE lebih besar pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki adalah karena faktor genetik. Pasien SLE mempunyai jumlah total sel T yang mengalami metilasi DNA yang secara abnormal lebih rendah. Metilasi DNA diperlukan untuk menekan atau menonaktifkan ekspresi gen. Dengan kata lain, pasien SLE mempunyai jumlah gen aktif yang lebih banyak dibandingkan orang normal. Perempuan mempunyai 2 kromosom X, salah satu kromosom mempunyai gen-gen yang sebagian besar tidak aktif, sementara laki-laki hanya mempunyai 1 kromosom X. Kegagalan inaktivasi ekspresi gen (melalui mekanisme metilasi DNA) akan lebih besar dampaknya pada perempuan dibandingkan laki-laki. Demetilasi sisi-sisi kromosom X yang mengandung gen-gen tidak aktif dapat menyebabkan perempuan lebih rentan mengalami SLE dibandingkan laki-laki [7].

Faktor lain yang mempengaruhi proses terjadinya SLE adalah hormon. Namun demikian, faktor hormon ini lebih menjelaskan perbedaan tingkat keparahan SLE, daripada perbedaan insiden, pada jenis kelamin yang berbeda. Hipotesis yang diutarakan adalah faktor genomik atau kromosom pada perempuan lebih menginisiasi terjadinya SLE, sementara faktor hormon, dalam hal ini estradiol, selanjutnya mempertahankan keberadaan SLE tersebut. Pada percobaan menggunakan hewan, estradiol

mempercepat pematangan sel-sel pensекреksi antibodi afinitas tinggi hingga mengalahkan sel-sel pensекреksi antibodi afinitas rendah, sehingga menghasilkan autoimunitas dan sel-sel yang autoreaktif. Derajat modulasi respon imun oleh estradiol bergantung pada faktor genetik. Hal ini melahirkan kemungkinan beberapa perempuan mempunyai sistem imun yang lebih rentan secara genetik terhadap paparan hormon estrogen [7].

Hanya 20,00% (3 dari 15 pasien) yang menggunakan obat tunggal yaitu golongan corticosteroids, sementara sisanya 80,00% (12 dari 15 pasien) menggunakan kombinasi obat. Sebanyak 7 pasien menggunakan kombinasi 2 obat, dan 5 pasien menggunakan kombinasi 3 obat. Semua kombinasi obat tersebut mengandung golongan corticosteroids, digunakan dalam kombinasi dengan 1 atau 2 obat dari golongan disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) non biologis dan/atau purine analogue. Obat dari golongan corticosteroids yang digunakan adalah methylprednisolone (14 pasien) dan prednisolone (1 pasien). Sementara itu, obat dari golongan DMARDs yang paling banyak digunakan adalah chloroquine (60,00%, 9 dari 15 pasien). Azathioprine adalah obat dari golongan purine analogue yang paling sering digunakan, yaitu oleh 33,33% (5 dari 15) pasien, sedangkan cyclophosphamide, mercaptopurine, dan mycophenolate mofetil masing-masing digunakan oleh 1 pasien. Detail mengenai penggunaan obat pada pasien SLE diberikan pada Tabel 2.

Bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Koneru, et al. dan Daleboudt, et al., pasien pada penelitian ini juga lebih banyak menggunakan kombinasi obat untuk mempertahankan kondisi remisi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Koneru, et al. jumlah rata-rata obat yang diterima oleh pasien SLE adalah 5 obat per pasien, serta sebesar 40% pasien menggunakan obat alternatif (*complementary alternative medicine*,

Tabel 2. Profil penggunaan obat pada pasien *systemic lupus erythematosus*

Jenis Pengobatan	Kelas terapi	Nama obat	Jumlah pasien	Persentase (%)
Pengobatan kombinasi			12	80,00
• 2 obat	Corticosteroids+ purine analogs	Methylprednisolone+ azathioprine	5	33,33
	Corticosteroids+ DMARDS	Methylprednisolone+ chloroquine	1	6,67
		Methylprednisolone+ mycophenolate mofetil	1	6,67
• 3 obat	Corticosteroids+ DMARDS+ purine analogs	Methylprednisolone+ chloroquine + azathioprine	4	26,67
		Methylprednisolone+ cyclophosphamide+ 6-mercaptopurine	1	6,67
Pengobatan tunggal	Corticosteroids	Methylprednisolone	3	20,00
		Prednisolone	2	13,33
			1	6,67

Keterangan: persentase diperoleh dari hasil pembagian jumlah pasien pada kelompok pengobatan tertentu dengan total pasien (N=15); DMARDS: *disease-modifying antirheumatoid drugs*.

CAM), rata-rata sebanyak 2,8 obat per pasien [4]. Pada penelitian ini jumlah rata-rata obat yang diterima pasien lebih rendah, yaitu 2,13 per pasien. Perlu diingat bahwa penelitian ini memfokuskan hanya pada obat-obat lupus, belum melihat obat analgesik atau alternatif yang digunakan oleh pasien. Penelitian Koneru, et al. tidak menyebutkan adanya obat analgesik dan jenis CAM yang digunakan. Sementara itu, pada penelitian oleh Daleboudt, et al. penggunaan analgesik dan psikofarmasetik oleh pasien SLE berturut-turut mencapai 28,3% dan 24,5% [5]. Penelitian lebih lanjut perlu melihat apakah obat analgesik banyak digunakan oleh pasien SLE karena banyaknya penggunaan obat ini dapat menjadi indikator kurang terkontrolnya gejala SLE, yang berarti juga kurang terkontrolnya reaktivitas imun pasien menggunakan obat-obat penekan repon imun.

Jenis obat yang digunakan pasien SLE pada penelitian ini sebanding dengan penelitian yang dilakukan oleh Koneru, et al. dan Daleboudt, et al. Akan tetapi, pada penelitian yang dilakukan oleh Koneru, et al. sebanyak 17,5% (11 dari 63) pasien menggunakan methotrexate [4], sedangkan pada penelitian ini tidak satupun pasien menggunakan obat tersebut. Bila ditinjau

berdasarkan rekomendasi dari *European Leagues Against Rheumatism* (EULAR) pada tahun 2008, penggunaan obat-obat SLE pada penelitian ini sudah sesuai untuk mengatasi SLE tanpa komplikasi. Meskipun demikian, penggunaan mycophenolate mofetil mempunyai derajat rekomendasi yang lebih rendah dibandingkan chloroquine, corticosteroids, azathioprine, ataupun methotrexate [3].

Jumlah pasien yang dapat dinilai kepatuhannya pada penelitian ini adalah 14 orang. Pada penilaian kepatuhan pasien menggunakan metode *pill count* diperoleh hasil sebanyak 57,14% (8 dari 14) pasien tidak patuh terhadap pengobatan. Pasien dapat tidak patuh terhadap salah satu atau semua golongan obat yang digunakan dalam pengobatan kombinasi. Secara lebih detail, hasil pengamatan terhadap kepatuhan pasien menggunakan obat diberikan pada Tabel 3.

Derajat ketidakpatuhan (*non-adherence*) pasien SLE berkisar antara 3-76%, bergantung pada metode yang digunakan untuk menilai kepatuhan [8]. Bila dibandingkan dengan suatu *review* mengenai kepatuhan terhadap pengobatan pada pasien SLE, derajat ketidakpatuhan pasien SLE yang diukur menggunakan metode *pill count* pada

Tabel 3. Profil kepatuhan pasien systemic lupus erythematosus terhadap pengobatan selama bulan September sampai dengan November 2012

No. pasien	Corticosteroids		DMARDs		Purine analogs		Patuh/ tidak patuh
	Bulan ke-1	Bulan ke-2	Bulan ke-1	Bulan ke-2	Bulan ke-1	Bulan ke-2	
1	56,8	96,8	-	-	-	-	Tidak patuh
2	92,3	90,3	92,3	90,3	-	-	Patuh
3	80,0	87,1	100,0	93,6	100,0	95,2	Patuh
4	72,6	90,0	72,6	73,3	-	-	Tidak patuh
5	122,6	78,4	87,1	90,0	-	-	Tidak patuh
6	100,0	100,0	100,0	100,0	-	-	Patuh
7	137,1	112,5	93,6	103,3	-	-	Tidak patuh
8	3,3	60,0	3,3	80,0	6,7	60,0	Tidak patuh
9	80,7	100,0	0,0	0,0	-	-	Tidak patuh
10	100,0	80,0	100,0	80,0	100,0	80,0	Patuh
11	83,9	46,7	83,9	46,7	83,9	46,7	Patuh
12	93,3	91,7	-	-	-	-	Patuh
13	96,8	40,0	-	-	-	-	Tidak patuh
14	92,3	84,6	-	-	100,0	100,0	Tidak patuh

Keterangan: DMARDs: *disease-modifying antirheumatoid drugs*; -: pasien tidak menerima obat dari golongan tersebut.

penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan hasil penelitian Ward, et al. yang menunjukkan derajat ketidakpatuhan yang tinggi, yaitu $70,6 \pm 25,8\%$. Ketidakpatuhan pasien SLE terhadap terapi obat berhubungan dengan tingginya risiko kambuh (*flares*), morbiditas, masuk rumah sakit kembali, dan perburukan fungsi ginjal. Beberapa faktor penentu ketidakpatuhan terhadap pengobatan antara lain: polifarmasi, rendahnya status sosial ekonomi dan pendidikan, depresi dan faktor psikososial lainnya, tingkat keparahan penyakit, kualitas hubungan antara pasien-dokter, dan keterlibatan pasien dalam pengambilan keputusan untuk mengkonsumsi obat, biaya pengobatan, proses pelayanan di apotek, akses terhadap obat, jam layanan pengambilan obat, dan kesulitan bahasa. Akan tetapi, pada pasien SLE, tidak semua faktor tersebut menentukan ketidakpatuhan [8]. Beberapa penelitian menghasilkan data bahwa ketakutan pasien terhadap efek samping obat dan faktor biaya menjadi faktor penentu ketidakpatuhan yang penting [3]. Pada penelitian ini belum

diketahui faktor-faktor yang menyebabkan pasien SLE tidak patuh. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk melihat faktor-faktor penentu ketidakpatuhan pasien SLE di komunitas. Dengan mengetahui faktor-faktor tersebut, diharapkan dapat ditentukan strategi untuk memperbaiki ketidakpatuhan pada pasien SLE.

Mengingat penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan, perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar agar dapat menghasilkan kesimpulan yang mewakili kondisi pasien SLE, secara khusus di Surabaya.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, obat-obat yang digunakan oleh pasien SLE di komunitas serupa dengan penelitian-penelitian di negara lain. Pasien SLE mayoritas membutuhkan lebih dari 1 obat untuk mencegah kambuhnya gejala. Cukup tingginya persentase pasien SLE yang tidak patuh terhadap pengobatan pada penelitian ini dapat menjadi

dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga besarnya masalah ini dapat diketahui. Selain itu, faktor-faktor penentu ketidakpatuhan pasien SLE perlu digali agar dapat ditemukan solusi untuk memperbaiki masalah ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada ketua dan segenap anggota Yayasan Lupus Indonesia Cabang Surabaya atas izin dan bantuan yang diberikan selama penelitian ini berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Danchenko, N., Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308-318.
2. Isbagio, A., Albar, Z., Kasjmir, Y. I. (2006). Lupus eritematosus sistemik, dalam Sudoyo, AW., Setiyohadi, B., Alwi, I. (editors)., 2006. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th edition, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Jakarta Pusat.
3. Bertsias, G. K., Ioannidis, J. P. A., Boletis, J., Bombardieri, S., Cervera, R., Dostal, C., ... & Isenberg, D. (2007). EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67, 195-205.
4. Koneru, S., Kocharla, L., Higgins, G. C., Ware, A., Passo, M. H., Farhey, Y. D., ... & Brunner, H. I. (2008). Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 14(4), 195-201.
5. Dalebout, G., Broadbent, E., McQueen, F., & Kaptein, A. A. (2011). Intentional and unintentional treatment nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 63(3), 342-350.
6. Jakes, R. W., Bae, S. C., Louthrenoo, W., Mok, C. C., Navarra, S. V., & Kwon, N. (2012). Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis care & research*, 64(2), 159-168.
7. Lockshin, M. D. (2007). Biology of the sex and age distribution of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 57(4), 608-611.
8. Costedoat-Chalumeau, N., Pouchot, J., Guettrot-Imbert, G., Le Guern, V., Leroux, G., Marra, D., ... & Piette, J. C. (2013). Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 27(3), 329-340.