

SKRIPSI

**STUDI PENGGUNAAN OBAT KORTIKOSTEROID PADA
PASIEN ASMA STABIL**

**(Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga
Surabaya)**



ANITA DWI RISTANTI

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS

SURABAYA

2021

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN OBAT KORTIKOSTEROID
PADA PASIEN ASMA STABIL**

**(Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas
Airlangga Surabaya)**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi
Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2021

Oleh:

Anita Dwi Ristanti

NIM: 051711133027

Skripsi ini telah disetujui pada tanggal 27 Juli 2021 oleh:

Pembimbing Utama

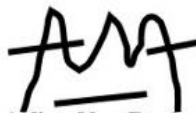
apt. Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si., M.Clin.Pharm.
NIP 197205021999031002

Pembimbing Serta 1



apt. Arina D.P., M.Farm.Klin.
NIP 198504212015042002

Pembimbing Serta 2



Alfian Nur R., dr., Sp.P(K), FAPSR., FCCP
NIP 198203292015041001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Anita Dwi Ristanti

NIM : 051711133027

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/ Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Studi Penggunaan Obat Kortikosteroid Pada Pasien Asma Stabil (Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya)

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 06 Agustus 2021

Yang membuat pernyataan,



Anita Dwi Ristanti

051711133027

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT Yang Maha Penyayang lagi Maha Pengasih, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir atau skripsi yang berjudul **“Studi Penggunaan Obat Kortikosteroid pada Pasien Asma Stabil (Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya)”** sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuan dan dukungan dalam penyelesaian tugas akhir atau skripsi kepada :

1. Bapak apt. Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si., M.Clin.Pharm. selaku pembimbing utama, apt. Arina Dery Puspitasari, M. Farm.Klin. selaku pembimbing serta 1 dan Alfian Nur Rosyid, dr., Sp. P(K), FAPSR., FCCP. selaku pembimbing serta 2 yang dengan sabar memberikan bimbingan, masukan-masukan, nasehat serta motivasi kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga serta Bapak Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M. Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Bapak apt. Andi Hermansyah, S. Farm., M. Sc., Ph.D. selaku Kepala Departemen Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan dan kebijakannya sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian di Departemen Farmasi Praktis.
4. Bapak Prof. Dr. apt. Suharjono, MS. dan Ibu apt. Dewi Wara S., S.Farm., M.Farm. Klin. selaku dosen penguji atas masukan-masukan dan saran kepada penulis dalam perbaikan naskah skripsi.
5. Bapak Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S. selaku dosen wali yang telah memberikan nasehat, dukungan serta motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Direktur Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya dan Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya karena telah memberikan izin penelitian ini.

7. Ibu Rosita Prananingtias, A.Md. selaku Kepala Instalasi Rekam Medik dan seluruh staf Instalasi Rawat Jalan Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga atas segala bantuan dan izin dalam menggunakan ruangan dan komputer hingga akhir penelitian.
8. Keluarga penulis Almarhum Ayah Atim Raharjo, Ibu Mukaromah serta Kakak Wina Novitasari yang selalu memberikan perhatian, motivasi, semangat serta selalu memanjatkan doa terbaik untuk penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.
9. Teman penulis yang bersama melakukan pengambilan data di Poli Paru RSUA Cyntia, Khotijah dan teman-teman lainnya yang saling membantu dan memotivasi dalam penyelesaian skripsi.
10. Teman dan Sahabat penulis yaitu Qory, Salsabila, Ardian, Aulia, Friesca, Elsa, Febe, Sabil, Luthfia atas kebersamaannya dan semangat yang ditularkan selama menjalani pendidikan di Fakultas Farmasi. Serta terima kasih penulis ucapkan kepada seluruh teman-teman Kelas D dan Heroin 2017 atas kebersamaan dan segala kenangan selama menjalani pendidikan di Fakultas Farmasi.
11. Teman dan sahabat sewaktu SMA Nicola, Maulana serta teman kepanitiaan AMERTA Alfira atas support dan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu secara langsung maupun tidak langsung atas bantuannya dalam menyelesaikan skripsi dan pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan Bapak, Ibu, saudara serta teman-teman sekalian dengan pahala yang berlipat ganda. Dan semoga skripsi ini bisa bermanfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Surabaya, 06 Agustus 2021

Penulis

RINGKASAN

STUDI PENGGUNAAN OBAT KORTIKOSTEROID PADA PASIEN ASMA STABIL

**(Penelitian Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Airlangga
Surabaya)**

Anita Dwi Ristanti

Asma merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan adanya inflamasi pada saluran pernapasan. Diperlukan terapi obat antiinflamasi yaitu kortikosteroid untuk mengontrol asma. Penggunaan kortikosteroid secara teratur akan membuat asma menjadi lebih terkontrol. Terdapat beberapa pasien yang tetap mengalami kekambuhan meskipun telah menggunakan secara teratur. Hal tersebut disebabkan karena frekuensi pemberian yang kurang tepat pada pasien. Akibatnya obat yang dikirimkan ke paru akan lebih sedikit. Pemberian kortikosteroid perlu menjadi perhatian, karena meningkatkan dosis kortikosteroid dapat meningkatkan efek sampingnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pola penggunaan kortikosteroid pada pasien asma meliputi jenis, dosis, rute dan frekuensi pemakaian, serta melakukan identifikasi permasalahan terkait obat (*Drug Related Problem*) yang muncul dari penggunaan obat kortikosteroid.

Penelitian ini menggunakan metode penelitian observasional-deskriptif dengan pengumpulan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medik pasien di Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga pada periode Januari 2019-Desember 2020. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu pasien berusia 18-60 tahun, minimal berkunjung 3 kali dalam setahun dan dokumen rekam medik lengkap serta untuk kriteria eksklusinya yaitu pasien post TB, pasien PPOK, dan pasien dengan riwayat penyakit pernapasan kronis lain (seperti infeksi saluran pernapasan bawah). Analisis dilakukan berdasarkan data yang terdapat pada DMK pasien yaitu profil penggunaan obat kortikosteroid meliputi jenis obat, dosis, rute pemakaian, frekuensi pemberian, efek samping potensial serta

interaksi obat potensial yang dapat terjadi. *Guideline* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Formularium Nasional 2019 dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2019.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat 71 pasien asma yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien perempuan lebih mendominasi 80,28% (n=57) mengalami asma dibandingkan dengan pasien laki-laki dengan rentang usia paling banyak 48-57 tahun 42,25% (n=30). Jenis obat kortikosteroid yang paling banyak digunakan untuk terapi adalah bentuk kombinasi kortikosteroid dengan beta-2 agonis (87,65%) dengan dosis 160 mcg/4,5 mcg. Frekuensi pemberian obat kombinasi kortikosteroid dengan beta-2 agonis yang banyak digunakan adalah sehari dua kali satu hirup (2x1) 77,20% dengan rute pemberian obat yang banyak diterima oleh pasien adalah rute inhalasi. Dosis kortikosteroid yang digunakan dalam penelitian ini sudah sesuai dengan *guideline* Formularium Nasional 2019 dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2019. Terdapat permasalahan terkait interaksi obat potensial dalam penelitian ini yaitu pemberian kortikosteroid dengan beta-2 agonis (20,69%), antasida (3,45%), diuretik (10,34%), H-2 reseptor antagonis (3,45%), NSAID (51,72%), dan anti diabetes (10,34%). Kesimpulan dalam penelitian ini adalah jenis obat kortikosteroid yang banyak digunakan untuk terapi pada pasien asma stabil adalah bentuk kombinasi kortikosteroid dengan beta-2 agonis yaitu budesonide dan formoterol dengan dosis 160 mcg/4,5 mcg rute inhalasi dalam bentuk sediaan DPI (*Dry Powder Inhaler*) atau nebulizer dengan frekuensi pemberian sehari dua kali satu hirup (2x1).

ABSTRACT

**DRUG UTILIZATION STUDY OF CORTICOSTEROID IN
PATIENT STABLE ASTHMA**

(Study at Universitas Airlangga Hospital Surabaya)

Anita Dwi Ristanti

Background. Asthma is a chronic disease characterized by inflammation of the respiratory tract. Corticosteroids, an anti-inflammatory drugs, are needed regularly to control asthma. Despite the regular use, there are some patients who experience relapse, it could be happened because of the wrong frequency of the drugs. The use of corticosteroids needs to be a concern because the increasing dose could increase their side effects.

Objective. The aims of this study were to study the utilization of corticosteroids in patient stable asthma at Universitas Airlangga Hospital Surabaya and identify the drug related problem of corticosteroids.

Methods. Observasional-descriptive method was used in this study, the data was collected retrospective from patients' medical record in January 2019 – December 2020 with time-limited sampling technique.

Result. The results of the study was obtained from 71 asthma patients, showed that female patients were more dominants (80,28%) with the most age range was 48-57 years (42,25%). The type of corticosteroids that frequently used was the combination of corticosteroids with beta-2 agonists (87,65%), the dose was 160 mcg/4,5 mcg twice daily (77,20%). The dose of corticosteroids in stable asthma at Universitas Airlangga Hospital Surabaya is used appropriately, according to 2019 National Formulary and 2019 Indonesian Society of Respiriology. There were potential drug interaction between corticosteroids with other drugs such as with beta-2 agonist (20,69%), antacids (3,45%), diuretics (10,34%), H-2 antagonists (3,45%), NSAIDs (51,72%), and antidiabetics (10,34%).

Conclusion. The type of corticosteroids that frequently used was the combination of corticosteroids with beta-2 agonists, which is budesonide and formoterol. The dose was 160 mcg/4,5 mcg twice daily inhalation route DPI (Dry Powder Inhaler) or Nebulizer dosage form.

Keywords : Asthma, Corticosteroid, Budesonide, Drug Utilization Study (DUS), Drug Related Problems.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vi
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan tentang Saluran Pernapasan	5
2.1.1 Struktur Anatomi Saluran Pernapasan	5
2.2 Tinjauan Penyakit Asma	8
2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Asma	8
2.2.2 Patofisiologi Asma	10
2.2.3 Etiologi Asma	11
2.2.4 Manifestasi Klinis Asma	12
2.2.5 Klasifikasi Penyakit Asma	12
2.2.6 Tujuan Terapi Asma	13
2.2.7 Terapi Farmakologis Asma	14
2.2.8 Terapi Non Farmakologi Asma	37
2.3 Drug Utilization Studies (DUS)	38
2.3.1 Definisi DUS	38
2.3.2 Tujuan DUS	38
2.3.3 Tipe Penelitian DUS	38
2.3.4 Pengumpulan Data	39

2.4	Permasalahan Terkait Obat (<i>Drug Related Problems</i>).....	39
2.4.1	Definisi <i>Drug Related Problems</i> (DRPs).....	39
2.4.2	Klasifikasi <i>Drug Related Problems</i>	40
2.4.3	<i>Drug Related Problems</i> Inhalasi Kortikosteroid	41
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		43
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	43
3.2	Skema Kerangka Konseptual	45
BAB IV METODE PENELITIAN		46
4.1	Rancangan Penelitian	46
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	46
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	46
4.3.1	Populasi.....	46
4.3.2	Sampel	46
4.3.3	Kriteria Inklusi	46
4.3.4	Kriteria Eksklusi	47
4.3.5	Teknik Pengambilan Sampel	47
4.4	Instrumen Penelitian.....	47
4.5	Definisi Operasional.....	47
4.6	Variabel Penelitian	48
4.7	Uji Kelayakan Etik.....	48
4.8	Tahapan Pengumpulan Data	48
4.9	Pengolahan dan Analisis Data.....	49
4.10	Skema Kerangka Operasional	50
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		51
5.1	Distribusi Jenis Kelamin Pasien Asma Stabil	51
5.2	Sebaran Usia Pasien Asma Stabil	53
5.3	Data Komorbid atau Penyakit Penyerta Pada Pasien Asma.....	54
5.4	Data Pemicu Asma Pasien	55
5.5	Distribusi Keluhan Asma	58
5.6	Profil Obat Golongan Kortikosteroid Pasien Asma Stabil.....	58
5.7	Rute Pemberian Obat Kortikosteroid	60
5.8	Dosis dan Frekuensi Penggunaan Obat Kortikosteroid	62
5.9	Perubahan dan Penambahan Terapi Kortikosteroid	64
5.10	Terapi Selain Kortikosteroid	69
5.11	Masalah Terkait Obat (<i>Drug Related Problem</i>).....	71
5.12	Interaksi Obat Potensial Pada Terapi Pasien Asma	73

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	77
6.1 Kesimpulan	77
6.2 Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN 1.....	86
LAMPIRAN 2.....	87

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel II. 1	Klasifikasi Asma Usia ≥ 12 tahun dan Dewasa	13
Tabel II. 2	Terapi Farmakologis Asma	14
Tabel II. 3	Dosis Kortikosteroid Formularium Nasional	19
Tabel II. 4	Macam Bentuk Sediaan Inhalasi Kortikosteroid	21
Tabel II. 5	Dosis Harian Inhalasi Kortikosteroid (PDPI)	22
Tabel II. 6	Sediaan dan Dosis Obat Pengontrol Asma	22
Tabel II. 7	Klasifikasi Permasalahan Terkait Obat (DRPs)	40
Tabel V.1	Sebaran Usia Pasien Asma Stabil	53
Tabel V.2	Penyakit Komorbid Pasien Asma	54
Tabel V.3	Distribusi Pemicu Asma Pasien	56
Tabel V.4	Data Pemicu Asma Pasien	56
Tabel V.5	Distribusi keluhan Pada Pasien Asma Stabil	58
Tabel V.6	Jenis Kortikosteroid Pada Terapi Pasien Asma Stabil	59
Tabel V.7	Dosis dan Frekuensi Penggunaan Obat Kortikosteroid	62
Tabel V.8	Perubahan Terapi Kortikosteroid	65
Tabel V.9	Penambahan Terapi Kortikosteroid	68
Tabel V.10	Terapi Selain Kortikosteroid	69
Tabel V.11	Efek Samping Potensial Kortikosteroid	72
Tabel V.12	Interaksi Obat Potensial	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
Gambar 2.1	Struktur Anatomi Saluran Pernapasan	5
Gambar 2.2	Struktur Anatomi Paru	7
Gambar 2.3	Pleura Visceral dan Pleura Parietal	8
Gambar 2.4	Patogenesis Asma	11
Gambar 2.5	Langkah Pengobatan Asma	14
Gambar 2.6	Struktur Umum Kortikosteroid	16
Gambar 2.7	Mekanisme Kerja Kortikosteroid	18
Gambar 2.8	Struktur Kimia Beclometason Dipropionat	23
Gambar 2.9	Struktur Kimia Budesonid	24
Gambar 2.10	Struktur Kimia Ciclesonid	25
Gambar 2.11	Struktur Kimia Flutikason	25
Gambar 2.12	Struktur Kimia Metil Prednisolon	26
Gambar 2.13	Struktur Kimia Deksametason	27
Gambar 2.14	Struktur Kimia Prednison	28
Gambar 2.15	Efek Samping Sistemik Inhalasi	31
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konseptual	45
Gambar 4.1	Skema Kerangka Operasional	50
Gambar 5.1	Distribusi Jenis Kelamin Pasien Asma Stabil	52
Gambar 5.2	Distribusi Penyakit Komorbid	54
Gambar 5.3	Perbandingan Kortikosteroid Bentuk Tunggal dengan Kortikosteroid bentuk Kombinasi	59
Gambar 5.4	Rute Pemberian Obat Kortikosteroid	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Laik Etik Penelitian	86
2. Lembar Pengumpulan Data	87

DAFTAR SINGKATAN

ACT	: <i>Asthma control test</i>
ACTH	: <i>Adrenal cortico tropin hormone</i>
AP-1	: Activator protein-1
APE	: Arus puncak ekspirasi
BGA	: <i>Blood gas analysis</i>
CBP	: <i>CREB-binding protein</i>
CCSP	: <i>Clara cell 10-kDa secretory protein</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
COX-2 Inhibitor	: <i>Cyclooxygenase-2 inhibitor</i>
CYP3A4	: <i>Cytochrome 3A4</i>
DMK	: Data Medik Kesehatan
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DPI	: <i>Dry powder inhaler</i>
DRP	: <i>Drug Related Problem</i>
DUS	: <i>Drug Utilization Studies</i>
DOA	: <i>Duration of action</i>
FPM	: <i>First pass metabolism</i>
GCS	: <i>Glasgow coma scale</i>
GINA	: <i>Global Initiative for Asthma</i>
GRE	: <i>Glukokortikoid response element</i>
HAT	: <i>Histone acetyltransferase</i>
HDAC-2	: <i>Histone deacetylase-2</i>
hRV	: <i>Human rhinovirus</i>
Hsp	: <i>Heat shock protein</i>
ICS	: <i>Inhaled corticosteroid</i>
Ig E	: <i>Imunoglobulin E</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IV	: <i>Intravena</i>

KDT	: Kombinasi dosis tetap
KVP	: Kapasitas vital paksa
LABA	: <i>Long-acting beta 2 agonis</i>
LPD	: Lembar pengumpul jawaban
MDI	: <i>Metered dose inhaler</i>
MRS	: Masuk Rumah Sakit
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor kappa-B</i>
NSAID	: <i>Non steroid antiinflammatory drug</i>
PG	: Prostaglandin
RG	: Reseptor glukokortikoid
RSV	: <i>Respiratory syncytial virus</i>
SABA	: <i>Short acting beta 2 agonis</i>
SER	: <i>Smooth endoplasmic reticulum</i>
SIRS	: Sistem Informasi Rumah Sakit
SMART	: <i>Single combination budesonide-formoterol inhaler Maintenance and Reliever Therapy.</i>
TDM	: <i>Theraphy Drug Monitoring</i>
VEP ₁	: Volume ekspirasi paksa detik pertama

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asma adalah penyakit heterogen yang ditandai dengan adanya inflamasi pada saluran pernapasan yang berlangsung kronis atau dalam jangka waktu yang lama (*Global Initiative for Asthma*, 2020). Adanya inflamasi tersebut akan menyebabkan terjadinya hiperesponsif saluran pernapasan dan juga dapat menyebabkan obstruksi dari saluran pernapasan (Netter and Machado, 2011).

Berdasarkan survei dari *National Center for Health Statistics* yang dilakukan oleh CDC (*Centers for Disease Control*) tahun 2001 hingga 2010 prevalensi penyakit asma di Amerika Serikat meningkat dari 7% pada tahun 2001 menjadi 8% pada tahun 2010. Asma dapat menyerang berbagai usia. Pada tahun 2010 lebih dari 25 juta orang menderita asma, lebih dari 18 juta diantaranya orang dewasa berusia 18 tahun ke atas, dan 7 juta anak-anak usia 0 sampai 17 tahun menderita asma. Sedangkan hasil survei di Amerika Serikat tahun 2008 hingga 2010 berdasarkan karakteristik demografi menunjukkan bahwa anak-anak berusia 0 sampai 17 tahun memiliki prevalensi asma lebih tinggi (10%) dibandingkan dengan orang dewasa berusia 18 ke atas (8%) selama periode 2008-2010. Ditinjau dari jenis kelamin wanita memiliki prevalensi asma yang lebih tinggi (9%) dibandingkan pria (7%) (Akinbami *et al.*, 2012).

Berdasarkan data dari Litbangkes tahun 2007 dan tahun 2018 kasus asma di Indonesia mengalami peningkatan terutama di Provinsi Jawa Timur. Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) kasus rawat jalan penyakit asma tertinggi lebih dari 360 ribu kasus di Provinsi Jawa Barat dan Provinsi Jawa Timur berada di urutan tertinggi ke-3 setelah Provinsi Jawa Barat dan Jawa Tengah dengan total kasus lebih dari 54 ribu. Prevalensi penyakit asma rawat jalan di Indonesia tahun 2015 sampai tahun 2017 paling banyak diderita oleh kelompok yang berusia 45 tahun sampai 64 tahun dan tercatat pada tahun 2017 jumlah pasien rawat jalan yang berjenis kelamin wanita lebih banyak (129.394 pasien) dibandingkan dengan pria (107.255 pasien). Total pasien asma di Indonesia yang meninggal sebanyak 1.182 pasien dan 367 pasien rawat jalan karena asma (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan R.I., 2019).

Gejala yang ditimbulkan asma antara lain mengi (*wheezing*), dada terasa berat, napas pendek, sesak napas dan batuk dengan intensitas yang bervariasi dengan

keterbatasan aliran udara ekspirasi pernapasan (*Global Initiative for Asthma*, 2020). Asma merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan namun gejala yang ditimbulkan dari asma dapat dikendalikan (*Oxford Health Plans LLC*, 2012). Cara menyembuhkan penyakit ini belum jelas, namun cara untuk mengontrol serangan asma telah ditetapkan dengan baik dalam pedoman klinis (Akinbami *et al.*, 2012). Dampak buruk yang diterima jika menderita asma adalah terganggunya aktivitas sehari-hari yang akibatnya terjadi penurunan produktivitas dan penurunan kualitas hidup (Wijaya, 2015). Etiologi dari penyakit asma antara lain adanya infeksi pernapasan yang disebabkan oleh virus, paparan alergen (debu rumah, bulu binatang), faktor lingkungan (paparan asap rokok, udara dingin), stress emosional, pengaruh obat-obatan (Netter and Machado, 2011).

Diperlukan obat anti inflamasi yaitu kortikosteroid karena mekanisme utama timbulnya asma disebabkan adanya inflamasi saluran pernapasan. Kortikosteroid dibagi menjadi dua kelompok yaitu mineralokortikoid dan glukokortikoid. Glukokortikoid memiliki efek anti inflamasi sehingga banyak digunakan terutama untuk pengobatan asma (Siswandono dan Purwanto, 2016). Glukokortikoid dengan rute inhalasi paling banyak digunakan oleh pasien rawat jalan. Hasil penelitian Fadzila *et al.*, 2018 menunjukkan bahwa pasien asma yang menggunakan inhalasi kortikosteroid dan digunakan secara teratur akan memiliki asma yang lebih terkontrol dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan inhalasi kortikosteroid secara teratur. Ditemukan sebanyak 13 pasien (43.3%) dari 30 pasien yang tidak menggunakan inhalasi kortikosteroid secara teratur dan dari hasil pengukuran menggunakan ACT (*asthma control test*) terdapat 7 pasien (23.3%) yang memiliki asma yang tidak terkontrol akibatnya terjadi obstruksi saluran pernapasan. Jika digunakan teratur status kontrol asma pasien menjadi lebih baik dalam hal seperti perbaikan faal paru, penurunan hiperesponsif saluran napas, mengurangi gejala dan dapat mengurangi frekuensi dan berat serangan asma (Natakusumawati *et al.*, 2017).

Rute inhalasi ini bekerja secara lokal karena akan dihantarkan langsung ke paru sehingga disebut sebagai rute paling efektif untuk terapi pencegahan asma dan selain itu juga memiliki efek samping sistemik yang lebih kecil (Rees *et al.*, 2010; Golan *et al.*, 2017). *Inhaled corticosteroid* (ICS) digunakan sebagai obat lini pertama untuk kontrol serangan asma (Golan *et al.*, 2017).

Kurva dosis respon ICS menunjukkan bahwa jika meningkatkan dosis ICS akan meningkatkan efek samping sistemik. Sehingga perlu menjadi perhatian jika pasien diberi dosis tinggi ICS (Ye *et al.*, 2017). Efek samping penggunaan inhalasi adalah suara serak

dan kandidiasis mulut dapat terjadi pada pasien. Infeksi jamur didalam mulut ditandai dengan terbentuknya plak putih pada lidah (Brayfield, 2014). Infeksi jamur tersebut biasanya sering terjadi pada penggunaan inhalasi dalam jangka waktu yang lama (beberapa bulan atau tahun) dan juga tergantung dari kondisi pasien. Perlu diperhatikan penggunaan kortikosteroid dengan dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang lama akan menimbulkan efek samping sistemik seperti kepadatan mineral tulang menurun sehingga akan menyebabkan pasien mengalami osteoporosis (Golan *et al.*, 2017). Terdapat penelitian yang melaporkan keluhan efek samping dari penggunaan ICS. Efek samping yang sering dilaporkan dari 1524 pasien yang menerima ICS adalah infeksi jamur dan sariawan (33%), memar (67%), penambahan berat badan abnormal (67%) dan perubahan perilaku (44%) (Cooper *et al.*, 2015).

Menurut penelitian Natakusumawati *et al.*, 2017 terdapat 25 pasien dari total 35 pasien memiliki kepatuhan yang buruk lebih banyak mengalami obstruksi, 5 pasien memiliki kepatuhan yang baik dan tidak mengalami obstruksi, namun terdapat 5 pasien lainnya yang patuh dalam menggunakan ICS sebagai obat kontrol asma tetapi masih mengalami kekambuhan atau terjadi obstruksi ringan hingga sedang. Penelitian lain menyebutkan karena dosis ICS yang diresepkan kurang tepat (*underdose*). Pasien yang menerima ICS dengan dosis yang kurang maka obat yang dikirimkan ke saluran pernapasan akan lebih sedikit sehingga pasien tetap mengalami kekambuhan meskipun telah menggunakan secara rutin (Ramadan *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fitriani *et al.*, 2018 terdapat 12.8% dari 39 pasien menerima inhalasi kortikosteroid dengan dosis yang terlalu kecil dan belum sesuai dengan pedoman dari GINA. Jika dosis yang diberikan terlalu kecil maka tujuan terapi kortikosteroid tidak dapat tercapai.

Penggunaan obat kortikosteroid pada pasien asma dapat menimbulkan terjadinya DRP (*Drug Related Problem*) jika dosis yang diberikan kurang tepat, terjadinya reaksi efek samping yang tidak diinginkan dan adanya interaksi dengan obat lain. Semua hal tersebut akan berpengaruh pada tujuan terapi pengobatan. Sehingga berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan maka memerlukan perhatian khusus dalam menggunakannya. Oleh karena hal tersebut diperlukan adanya penelitian tentang studi penggunaan obat kortikosteroid pada pasien asma stabil sebagai upaya untuk mengontrol gejala asma dan mengurangi serangan asma.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan obat kortikosteroid pada pasien asma stabil di Poli Paru Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji pola penggunaan obat kortikosteroid pada pasien asma stabil di Poli Paru Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji pola penggunaan obat kortikosteroid pada pasien asma stabil meliputi jenis obat, dosis obat, rute pemakaian obat, dan frekuensi pemakaian.
2. Mengidentifikasi permasalahan terkait obat (*Drug Related Problem*) yang muncul dari penggunaan obat untuk mengontrol gejala asma stabil.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai obat kortikosteroid yang banyak digunakan pada pasien asma stabil sehingga dapat berguna dalam hal penyediaan obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.
2. Memberikan informasi dan masukan bagi farmasis untuk meningkatkan pelayanan kefarmasian pada pasien asma.
3. Sebagai sarana untuk belajar meneliti bagi mahasiswa.

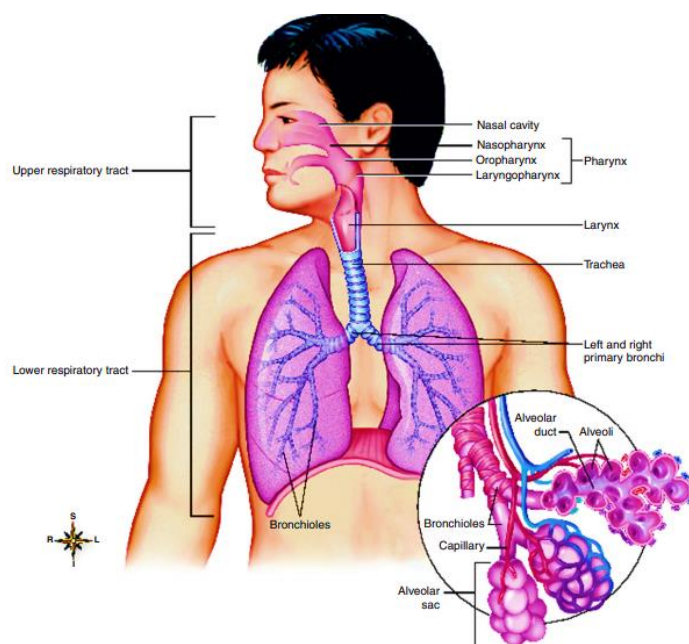
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Saluran Pernapasan

2.1.1 Struktur Anatomi Saluran Pernapasan

Saluran pernapasan menghubungkan udara atmosfer dengan membran pertukaran gas yaitu paru. Saluran pernapasan ini tidak terlibat dalam pertukaran gas hanya menyediakan jalur dimana udara terinspirasi mencapai permukaan pertukaran gas. Saluran pernapasan pada manusia terdiri dari dua bagian yaitu saluran pernapasan atas dan saluran pernapasan bawah. Saluran pernapasan atas terdiri dari hidung, *nasal cavity* (rongga hidung), faring dan laring. Saluran pernapasan bawah atau saluran yang berada dibawah laring terdiri dari trakea, paru, bronkus, bronkiolus dan alveolus (Beachey, 2013). Struktur anatomi saluran pernapasan dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Anatomi Saluran Pernapasan (Beachey, 2013)

Organ saluran pernapasan atas terdiri dari:

a. Hidung

Hidung merupakan saluran utama bagi udara yang akan memasuki sistem pernapasan. Hidung memiliki hambatan aliran udara yang tinggi, tetapi hambatan tersebut diperlukan untuk proses penyaringan (Beachey, 2013). Hidung memiliki barier pertahanan yaitu rambut-rambut hidung yang berfungsi untuk menyaring udara yang akan masuk dan melembabkan udara yang dihirup. Partikel-partikel besar yang ada diudara seperti pasir, debu bahkan serangga akan terperangkap didalam rambut-rambut hidung (Martini *et al.*, 2012). Partikel yang berukuran lebih dari 5 μm dapat disaring oleh hidung agar tidak memasuki saluran pernapasan bawah (Beachey, 2013).

b. Faring

Saluran pernapasan atas yang kedua setelah hidung adalah faring. Faring atau tenggorokan merupakan ruang yang digunakan bersama oleh sistem pencernaan dan sistem pernapasan. Faring memiliki tiga bagian meliputi nasofaring, orofaring dan laringofaring. Nasofaring terletak di bagian superior dari faring (Martini *et al.*, 2012). Orofaring dan laringofaring digunakan untuk menampung makanan dan udara dan dilapisi oleh epitel skuamosa bertingkat dan tidak bersilia (Beachey, 2013). Laringofaring disebut juga hipofaring yang memisahkan antara saluran pernapasan dan saluran pencernaan.

c. Laring

Laring merupakan tulang rawan yang memiliki struktur silindris yang berperan sebagai katup diatas trakea. Tulang rawan utama laring adalah tulang rawan tiroid. Laring biasanya disebut sebagai kotak suara karena berisi pita suara. (Beachey, 2013). Laring berfungsi untuk membawa udara yang akan diteruskan ke trakea (Chalik, 2016).

Organ saluran pernapasan bawah terdiri dari:

a. Trakea

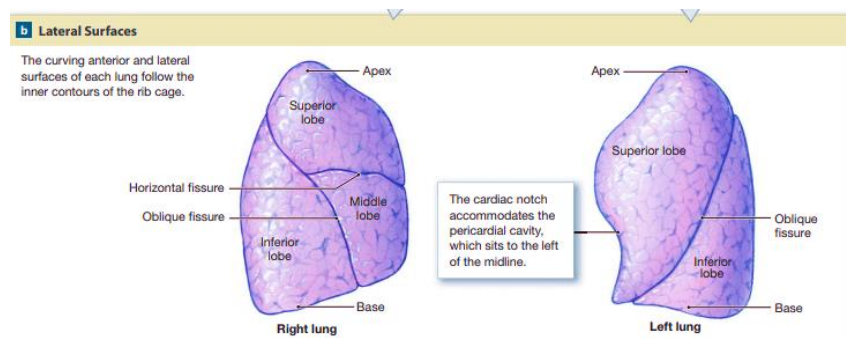
Saluran pernapasan bawah setelah laring adalah trakea. Trakea atau batang tenggorokan merupakan tabung fleksibel yang kuat dengan diameter 2,5 cm (1 inci) dengan panjang sekitar 11 cm (4.33 inci). Diujung trakea terdapat dua percabangan kanan dan kiri. Percabangan ini disebut dengan bronkus (Martini *et al.*, 2012). Trakea berfungsi untuk meneruskan udara dari laring menuju ke bronkus, selain itu trakea juga dapat digunakan untuk menyaring udara, menghangatkan dan melembabkan udara yang dihirup (Chalik, 2016).

b. Bronkus dan Bronkiolus

Ujung dari percabangan trakea (bronkus) sebelah kanan akan mengarah ke paru kanan dan bronkus kiri akan mengarah ke paru kiri. Bronkus kanan memiliki diameter yang lebih besar dibandingkan dengan bronkus kiri. Sehingga kebanyakan benda asing akan masuk melalui bronkus sebelah kanan (Martini *et al.*, 2012). Pada orang dewasa, diameter bronkus utama adalah mirip dengan trakea yaitu (~2 cm) (Netter and Machado, 2011). Dalam paru setiap batang dari bronkus akan terbagi menjadi bronkus yang lebih kecil yang biasanya disebut dengan bronkiolus. Pada orang dewasa diameter dari bronkiolus terminal sekitar 1 mm (Netter and Machado, 2011). Dinding bronkiolus tidak memiliki tulang rawan tetapi didominasi oleh jaringan otot polos. Diameter dari bronkiolus ini dikontrol oleh sistem saraf otonom. Sistem saraf otonom mengontrol kontraksi di lapisan otot polos. Stimulasi simpatis akan menyebabkan bronkodilatasi dan membuat diameter dari bronkiolus akan membesar. Stimulasi parasimpatis yang berefek antagonis akan menyebabkan bronkokonstriksi dan terjadi pengecilan diameter bronkiolus. Bronkokonstriksi dapat terjadi selama reaksi alergi sebagai respon dilepaskannya histamin oleh sel mast dan basofil. Ketegangan otot polos biasanya menyebabkan mukosa membentuk rangkaian lipatan yang membuat aliran udara menjadi terbatas. Stimulasi yang berlebihan seperti pada asma hampir sepenuhnya akan menghambat aliran udara di sepanjang bronkiolus (Martini *et al.*, 2012).

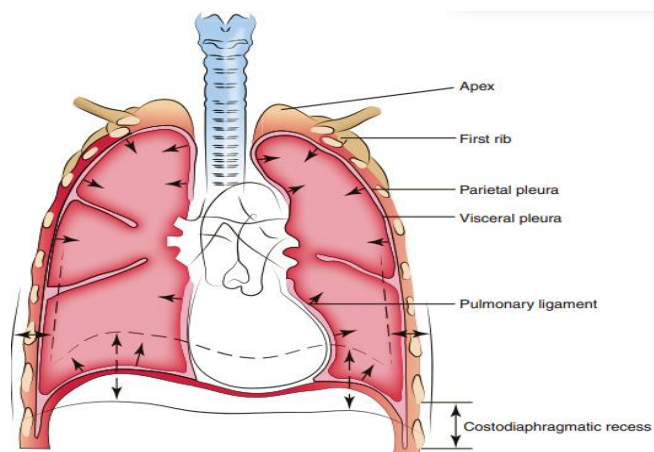
c. Paru

Paru terdapat dua bagian yaitu paru kanan dan paru kiri. Paru kanan dan paru kiri memiliki lobus yang berbeda, pada paru kanan memiliki tiga bagian lobus yaitu lobus superior, tengah, inferior dipisahkan oleh fisura horisontal dan oblikus sedangkan untuk paru kiri memiliki dua lobus yaitu superior dan inferior dan hanya dipisahkan oleh fisura oblikus tidak ada fisura horisontal. Oleh karena hal tersebut, paru kanan lebih lebar daripada paru kiri (Martini *et al.*, 2012). Struktur anatomi paru dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2. Struktur Anatomi Paru (Martini *et al.*, 2012)

Paru dilapisi oleh suatu selaput yang mengelilingi setiap paru. Selaput itu adalah pleura visceral dan pleura parietal. Pleura visceral menempel pada permukaan paru dan berlipat ganda sedangkan pleura parietal menempel pada permukaan dada bagian dalam. Antara pleura visceral dan pleura parietal terdapat ruang yang disebut dengan ruang pleura (Beachey, 2013).



Gambar 2.3 Pleura visceral dan pleura parietal (Beachey, 2013).

d. Alveolus (alveoli).

Alveolus digunakan sebagai tempat untuk pertukaran oksigen dan karbon dioksida (Martini *et al.*, 2012). Pertukaran oksigen dan karbon dioksida dapat berlangsung dengan cepat. Alveolus pada manusia dewasa mempunyai 300 juta alveoli yang ada di paru dengan diameter alveoli yang bervariasi dari 100 hingga 300 μm dan dihubungkan dengan 1000 segmen kapiler. Segmen kapiler berdiameter jauh lebih kecil yaitu 10-14 μm dan dipisahkan satu sama lain dengan jarak yang lebih kecil (Netter and Machado, 2011). Alveoli memberikan respon lokal terhadap kadar oksigen untuk mengatur aliran udara. Ketika alveoli mengandung banyak oksigen, pembuluh darah akan membesar, aliran darah kemudian meningkat sehingga mendorong penyerapan oksigen dari udara di dalam alveoli. Ketika kandungan oksigen di udara sangat rendah, pembuluh darah akan menyempit. Sehingga darah akan mengalirkan ke alveoli lain yang mengandung lebih banyak oksigen (Martini *et al.*, 2012).

2.2 Tinjauan Penyakit Asma

2.2.1 Definisi dan Epidemiologi Asma

Asma adalah penyakit heterogen yang ditandai dengan adanya inflamasi pada saluran pernapasan yang berlangsung kronis atau dalam jangka waktu yang lama (*Global*

Initiative for Asthma, 2020). Adanya inflamasi tersebut akan menyebabkan terjadinya hiperesponsif saluran pernapasan dan juga dapat menyebabkan obstruksi dari saluran pernapasan (Netter and Machado, 2011). Asma tidak dapat disembuhkan. Namun, dapat dikendalikan agar gejala tidak sering muncul (Rahajoe *et al.*, 2016).

Penyakit asma termasuk dalam salah satu penyakit yang tidak menular. Penyebab utama kematian secara global hampir 80% kasus kematian disebabkan karena penyakit tidak menular khususnya di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah. Selama tahun 2008 tercatat sebesar 57 juta kasus kematian di dunia, 36 juta di antaranya disebabkan oleh penyakit tidak menular (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan R.I., 2019). Prevalensi penyakit tidak menular di Indonesia mengalami peningkatan dari tahun 2000 sampai tahun 2016 sebesar 12%. Pada tahun 2006 penyakit asma di Indonesia menduduki urutan ke-14 penyakit tidak menular dan terjadi penurunan di tahun 2016 dengan urutan ke-15. Namun untuk angka kematian penyakit tidak menular pada kasus asma menduduki urutan ke-11 (Kementerian P.P.N., 2019). Berdasarkan survei dari *National Center for Health Statistics* yang dilakukan oleh CDC (*Centers for Disease Control*) tahun 2001 hingga 2010 prevalensi penyakit asma di Amerika Serikat meningkat dari 7% pada tahun 2001 menjadi 8% pada tahun 2010. Asma dapat menyerang berbagai usia. Pada tahun 2010 lebih dari 25 juta orang menderita asma, lebih dari 18 juta diantaranya orang dewasa berusia 18 tahun ke atas, dan 7 juta anak-anak usia 0 sampai 17 tahun menderita asma. Sedangkan hasil survei di Amerika Serikat tahun 2008 hingga 2010 berdasarkan karakteristik demografi menunjukkan bahwa anak-anak berusia 0 sampai 17 tahun memiliki prevalensi asma lebih tinggi (10%) dibandingkan dengan orang dewasa berusia 18 ke atas (8%) selama periode 2008-2010. Ditinjau dari jenis kelamin wanita memiliki prevalensi asma yang lebih tinggi (9%) dibandingkan pria (7%) (Akinbami *et al.*, 2012).

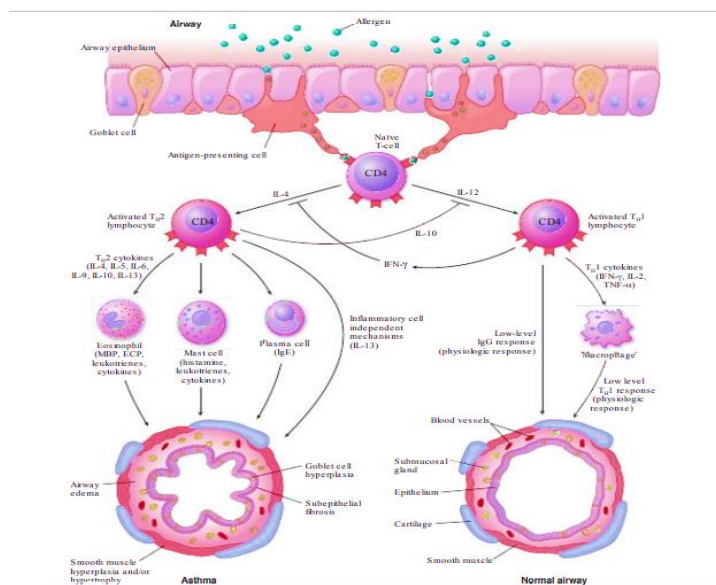
Berdasarkan data dari Litbangkes tahun 2007 dan tahun 2018 kasus asma di Indonesia mengalami peningkatan terutama di Provinsi Jawa Timur. Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) mencatat bahwa kasus rawat inap penyakit asma tertinggi lebih dari 7 ribu kasus berada di Provinsi Jawa Timur dan untuk kasus rawat jalan penyakit asma tertinggi lebih dari 360 ribu kasus di Provinsi Jawa Barat dan Provinsi Jawa Timur berada di urutan tertinggi ke-3 setelah Provinsi Jawa Barat dan Jawa Tengah dengan total kasus lebih dari 54 ribu. Prevalensi penyakit asma rawat jalan di Indonesia tahun 2015 sampai tahun 2017 paling banyak diderita oleh kelompok yang berusia 45 tahun sampai 64 tahun dan tercatat pada tahun 2017 jumlah pasien rawat jalan yang berjenis kelamin wanita

lebih banyak (129.394 pasien) dibandingkan dengan pria (107.255 pasien) (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan R.I., 2019). Total pasien asma di Indonesia yang meninggal sebanyak 1.182 pasien, 367 pasien rawat jalan karena asma dan sebanyak 236.469 pasien dengan kasus baru (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan R.I., 2019).

2.2.2 Patofisiologi Asma

Alergen dan faktor pencetus asma lainnya akan menyebabkan terjadinya ikatan antara antigen dengan IgE (imunoglobulin E). Ig E adalah antibodi yang berperan dalam reaksi alergi. Jumlah IgE akan mengalami peningkatan jika berikatan dengan antigen (alergen). Ketika telah terjadi ikatan antigen dengan antibodi Ig E maka akan menyebabkan terjadinya degranulasi atau aktivasi dari sel mast, aktivasi eosinofil, dan pengaktifan limfosit TH₂ sehingga nantinya akan mengeluarkan mediator pro inflamasi (Brunton, 2011). Jumlah limfosit TH₂ yang lebih banyak dari limfosit TH₁ menyebabkan limfosit TH₂ terlibat dalam proses terjadinya asma. Langkah awal terbentuknya respon imun adalah aktivasi dari limfosit T oleh alergen yang dipresentasikan oleh sel T CD4⁺. Sel dendritik merupakan antigen *presenting cells* dalam saluran pernapasan. Setelah alergen ditangkap, sel dendritik akan pindah ke daerah yang mengandung banyak limfosit. Sel dendritik mendorong sel T native menuju TH₂ yang mengkoordinasi sekresi sitokin-sitokin yang termasuk dalam IL-4 *gen cluster* (Rahajoe *et al.*, 2016). Limfosit TH₂ menjadi aktif dan akan melepaskan sitokin IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, dan IL-13. Pada saluran napas, IL-13 menyebabkan hiperplasia sel goblet, peningkatan produksi lendir, dan hiperplasia otot polos dan / atau hipertrofi. Oleh karena hal tersebut terjadi hiperresponsif jalan napas, jalan napas menjadi menyempit dan akhirnya akan menjadi asma (Golan *et al.*, 2017).

Degranulasi sel mast akan melepaskan mediator pro inflamasi seperti histamin, leukotrin D₄ dan prostaglandin D₂ yang menyebabkan bronkokonstriksi. Peningkatan jumlah sel mast pada otot polos saluran napas akan menyebabkan timbulnya asma (Brunton, 2011).



Gambar 2.4 Patogenesis Asma (Golan *et al.*, 2017).

2.2.3 Etiologi Asma

Etiologi atau penyebab dari penyakit asma antara lain:

1. Adanya infeksi pernapasan yang disebabkan oleh virus seperti RSV (*Respiratory syncytial virus*), *human rhinovirus* (hRV), influenza, *Mycoplasma pneumonia* dan *Chlamydia* (Hahn and Webley, 2017).
2. Paparan alergen yang berupa serbuk sari, debu rumah, bulu binatang, spora jamur dan alergi terhadap makanan tertentu (Netter and Machado, 2011).
3. Faktor lingkungan misalnya paparan asap rokok, polusi udara, polutan atmosfer (nitrogen dioksida, sulfur dioksida, ozon) dan udara dingin (Netter and Machado, 2011).
4. *Occupational asthma* (asma karena pekerjaan) merupakan asma yang paling sering terjadi pada dewasa. Terdapat lebih dari 200 agen telah teridentifikasi di tempat kerja seperti bahan kimia dengan berat molekul yang kecil (toluen dan diisocyanat) yang dapat menyebabkan respon asma dini (Netter and Machado, 2011).
5. Riwayat keluarga asma dan riwayat alergi yang menimbulkan asma seperti alergi rinitis, konjungtivitis atau eksim yang sering terjadi (Netter and Machado, 2011).
6. Faktor stress, kecemasan atau kegelisahan dan aktivitas yang berlebihan (Netter and Machado, 2011).
7. Penggunaan obat-obatan yang menginduksi asma seperti aspirin, non selektif β bloker, benzalkonium klorida. Acetaminophen dan COX-2 inhibitor tampaknya aman

digunakan pada sebagian besar penderita asma yang sensitif terhadap aspirin (Netter and Machado, 2011).

8. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obesitas dapat menyebabkan terjadinya peningkatan penyakit asma (Rees *et al.*, 2010).

2.2.4 Manifestasi Klinis Asma

Asma tidak tertangani dengan baik maka dapat menurunkan kualitas hidup, membatasi aktivitas sehari-hari, mengganggu tidur, meningkatkan pengeluaran biaya dan dampak paling buruknya yaitu kematian (Rahajoe *et al.*, 2016). Pada asma kronik gejalanya bersifat episodik. Gejalanya dapat berupa batuk terutama terjadi pada malam hari atau dini hari, mengi atau napas berbunyi yang terdengar saat menghembuskan napas, dada terasa berat, sesak napas, dan dahak sulit keluar (Wells *et al.*, 2015).

Pada asma yang tidak terkontrol dapat berkembang menjadi keadaan akut. Gejala yang ditimbulkan pada asma akut dapat berupa serangan batuk yang hebat, sesak napas yang berat, terjadi pucat atau sianosis (kulit kebiruan yang dimulai di sekitar mulut), sesak dada atau rasa terbakar, terjadi takipnea (bernapas cepat dan pendek-pendek), takikardi, sulit tidur dan posisi tidur yang nyaman adalah dengan keadaan duduk dan pasien mengalami penurunan kesadaran (Wells *et al.*, 2015).

2.2.5 Klasifikasi Penyakit Asma

Asma saat tanpa serangan terbagi menjadi empat yaitu asma intermitten, asma persisten ringan, asma persisten sedang dan asma persisten berat.

Tabel II. 1 Klasifikasi Asma Usia ≥ 12 tahun dan Dewasa (Clark, 2011).

Derajat asma	Gejala	Penggunaan SABA untuk mengontrol gejala	Terbangun di malam hari	Gangguan aktivitas	Faal paru
Intermitten	≤ 2 kali perminggu	≤ 2 kali perminggu	2 kali perbulan	Tidak ada	APE $\geq 80\%$ VEP1 $\geq 80\%$ nilai prediksi
Persisten ringan	>2 kali perminggu tapi tidak setiap hari	>2 kali perminggu tapi tidak setiap hari dan tidak lebih dari 1 kali setiap hari	>2 kali perbulan	Aktivitas terbatas tapi kecil dan mengganggu tidur	APE $\geq 80\%$ VEP1 $\geq 80\%$ nilai prediksi
Persisten sedang	Gejala harian	Tiap hari	1 kali perminggu tapi tidak setiap malam	Aktivitas terbatas dan mengganggu tidur	APE 60%-80% VEP1 60%-80% nilai prediksi
Persisten berat	Gejala kontinu (terus menerus)	Beberapa kali perhari	Sering (7 kali perminggu)	Aktivitas sangat terbatas	APE $\leq 60\%$ VEP1 $\leq 60\%$ nilai prediksi

2.2.6 Tujuan Terapi Asma

Tujuan terapi berdasarkan *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2020 adalah untuk mengendalikan gejala asma dengan mengontrol serangan dan mempertahankan tingkat aktivitas harian yang normal, meminimalkan resiko mortalitas (kematian) akibat asma di masa mendatang, mengembalikan fungsi paru ke keadaan yang normal dan meminimalkan efek samping dari obat. Selain itu juga dapat meminimalkan resiko hambatan jalan napas atau mengatasi penyempitan saluran pernapasan secepat mungkin, mengurangi hipoksemia (Rahajoe *et al.*, 2016). Jika tujuan terapi asma dapat tercapai maka dapat meningkatkan dan mempertahankan kualitas hidup pasien asma.

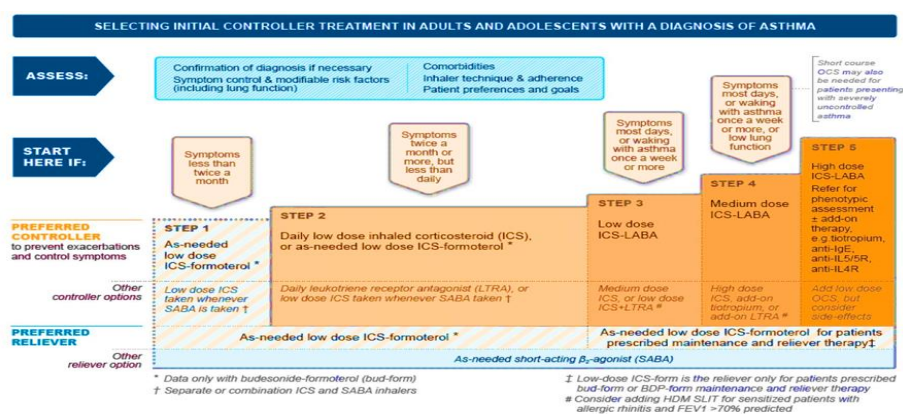
2.2.7 Terapi Farmakologis Asma

Obat yang diterima oleh pasien asma terbagi menjadi dua macam yaitu obat pelega dan obat pengontrol. Obat pelega biasanya diberikan kepada pasien ketika serangan asma kambuh sedangkan obat pengontrol diberikan dengan tujuan untuk mencegah serangan asma atau mengontrol serangan asma dan biasanya digunakan dalam jangka waktu yang panjang dan terus-menerus (Rees *et al.*, 2010).

Tabel II. 2 Terapi Farmakologis Asma (Gardenhire, 2020).

Obat Pelega Asma (bronkodilator)	Obat Pengontrol Asma (Antiinflamasi)
SABA (<i>short acting</i> beta 2 agonis) salbutamol, terbutalin	Inhalasi kortikosteroid (fluticason propionat, budesonide)
Kortikosteroid sistemik (peroral dan intravena) Metil prednisolon, prednison	Oral kortikosteroid (Metil prednisolon, prednison).
Antikolinergik inhalasi (ipratropium bromide)	Inhalasi LABA (<i>long acting</i> beta 2 agonis) (salmeterol, formoterol)
Metilsantin (teofilin, aminofilin)	Oral LABA (<i>long acting</i> beta 2 agonis) (Prokaterol)
	Antileukotrin (zafirlukast)
	Antibodi monoklonal (omalizumab)
	Kombinasi kortikosteroid dengan LABA (budesonide + formoterol)

Langkah pengobatan asma berdasarkan *Global Initiative for Asthma* 2020 dapat dilihat pada gambar 2.5



Gambar 2.5 Langkah Pengobatan Asma (*Global Initiative for Asthma*, 2020).

Step 1: sebelumnya awal pengobatan asma hanya diberikan SABA saja untuk meredakan gejala asma namun jika hanya diberikan SABA saja akan berisiko kematian terkait asma. Sehingga pengontrol yang dianjurkan yaitu kombinasi ICS dosis rendah-formoterol bila perlu. Pilihan lainnya yaitu menggunakan ICS dosis rendah setiap pemakaian SABA. Memberikan pengontrol mungkin dapat menghindari ketergantungan pasien pada SABA sebagai pengobatan utama mereka. Formoterol (LABA onset cepat) sama efektifnya dengan SABA untuk mengurangi risiko eksaserbasi 15-45%.

Step 2: pada step 2 pengobatan yang dianjurkan yaitu ICS dosis rendah setiap hari dan SABA bila perlu atau kombinasi ICS dosis rendah-formoterol bila perlu. Jika pasien tidak memungkinkan menggunakan ICS seperti karena efek samping dari ICS dapat menggunakan obat pengontrol lainnya seperti golongan antagonis leukotrin (LTRA) atau ICS dosis rendah setiap pemakaian SABA. Pilihan terapi yang tidak direkomendasikan GINA adalah penggunaan rutin teofilin karena memiliki efikasi yang rendah dan efek samping yang berbahaya jika dosis tinggi.

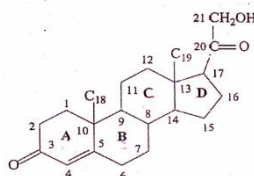
Step 3: terdapat dua pilihan pada step ini untuk dewasa dan remaja yaitu kombinasi ICS-LABA dosis rendah dengan penambahan SABA yang sesuai sebagai pelega atau ICS-formoterol dosis rendah sebagai pengontrol dan pelega asma. Pasien yang mendapatkan ICS untuk pemeliharaan dengan SABA yang sesuai dan menambahkan LABA dalam kombinasi inhaler dapat memberikan perbaikan pada gejala dan fungsi paru dengan menurunnya risiko eksaserbasi. Pilihan pengontrol lain adalah ICS ke dosis sedang namun kurang efektif karena tidak ditambahkan LABA atau kombinasi ICS dosis rendah dengan LTRA atau dengan teofilin juga kurang efektif.

Step 4: pasien yang tidak terkontrol asmanya pengobatan yang dianjurkan ICS dosis rendah-formoterol sebagai pelega dan pengontrol atau ICS dosis sedang ditambah SABA bila perlu. Inhalasi tiotropium (antagonis muskarinik kerja panjang) dapat ditambahkan sebagai pengontrol. Pilihan lain adalah ICS dosis tinggi ditambah LTRA.

Step 5: pengobatan yang dianjurkan ICS-LABA dosis tinggi namun peningkatan dosis ICS akan meningkatkan risiko efek samping seperti supresi adrenal. Dosis tinggi direkomendasikan hanya sebagai percobaan selama 3-6 bulan. Tambahan terapi untuk asmanya yang tidak terkontrol yaitu tiotropium bromida (antagonis muskarinik onset kerja panjang) atau golongan anti IgE (omalizumab) untuk asma dengan alergi berat, anti-IL5 (mepolizumab subkutan) atau anti IL-5R (benralizumab subkutan), anti IL-4R α . Beberapa pasien dengan asma berat mungkin efektif menggunakan kortikosteroid oral dosis rendah (≤ 7.5 mg/hari prednison setara) namun penggunaan jangka panjang dapat

menyebabkan efek samping sistemik. Penggunaan kortikosteroid oral harus dipantau untuk resiko osteoporosis.

2.2.7.1 Tinjauan Kortikosteroid



Gambar 2.6 Struktur umum kortikosteroid (Siswandono dan Purwanto, 2016).

Obat golongan kortikosteroid adalah obat yang banyak digunakan untuk asma karena dapat menekan proses inflamasi dan mencegah gejala eksaserbasi pasien asma (Suradi *et al.*, 2015). Selain memiliki efek antinflamasi, kortikosteroid juga memiliki efek immunosupresan yang kuat (Brayfield, 2014).

Kortikosteroid merupakan sekelompok steroid yang disintesis dari kolesterol dan diproduksi oleh kelenjar adrenal bagian korteks. Pengeluaran hormon kortikosteroid dipengaruhi oleh *adrenal cortico tropin hormone* (ACTH) yang berasal dari pituitari anterior. Kortikosteroid dibagi menjadi dua kelompok yaitu mineralokortikoid dan glukokortikoid. Glukokortikoid memiliki efek anti inflamasi sehingga glukokortikoid ini banyak digunakan terutama untuk pengobatan asma (Siswandono dan Purwanto, 2016). Sedangkan mineralokortikoid berperan dalam keseimbangan cairan dan elektrolit (Brayfield, 2014). Mineralokortikoid dapat memelihara fungsi normal ginjal dengan mengatur pemasukan natrium dan pengeluaran kalium (Siswandono dan Purwanto, 2016).

Kortikosteroid menjadi obat untuk pengontrol yang paling efektif untuk penyakit asma. Namun, terdapat kelemahan yaitu memiliki efek samping yang cukup banyak (Brunton, 2011). Sehingga sebelum memulai terapi menggunakan kortikosteroid perlu mengetahui manfaat serta efek samping yang ditimbulkan. Lebih disarankan jika penggunaan kortikosteorid untuk asma sebagai terapi lokal daripada sistemik. Dosis efektif terendah harus digunakan dalam waktu yang singkat dan dosis tinggi hanya diperlukan untuk situasi yang mengancam jiwa (Brayfield, 2014).

Glukokortikoid dapat diberikan melalui rute peroral maupun rute parenteral. Tetapi penggunaan dengan rute tersebut terdapat kelemahan seperti efek samping sistemik yang cukup besar (Brunton, 2011). Sehingga untuk mengatasi kelemahan tersebut dapat diberikan melalui rute inhalasi. Glukokortikoid dengan rute inhalasi ini bekerja secara

lokal sehingga memiliki efek samping sistemik yang lebih kecil jika dibandingkan dengan glukokortikoid yang diberikan secara peroral. *Inhaled corticosteroid* (ICS) digunakan sebagai obat lini pertama untuk kontrol/ pengendalian eksaserbasi asma dari berbagai usia (Golan *et al.*, 2017). Rute inhalasi paling efektif untuk terapi pencegahan asma (Rees *et al.*, 2010). Pemberian ICS juga bertujuan untuk mengurangi penggunaan kortikosteroid oral. Meningkatkan kontrol asma kortikosteroid inhalasi biasanya dikombinasi dengan *long-acting* beta 2 agonis (LABA). Pasien dengan asma berat yang tidak merespon dengan kortikosteroid yang diberikan secara inhalasi dosis tinggi dapat menggunakan kortikosteroid oral sebagai pengontrol (Suradi *et al.*, 2015).

Penggunaan kortikosteroid perlu diperhatikan pada pasien gagal jantung, infark miokard, hipertensi, pasien yang menderita diabetes melitus, epilepsi, glaukoma, hipotioidisme, osteoporosis dan ulserasi peptikum. Pasien lanjut usia memiliki resiko lebih besar terjadinya efek samping. Kortikosteroid di kontraindikasikan dengan adanya infeksi akut yang tidak terkontrol dengan penggunaan antimikroba. Keamanan terkait penggunaan untuk wanita hamil terbukti aman untuk digunakan baik ICS ataupun kortikosteroid oral (Rees *et al.*, 2010).

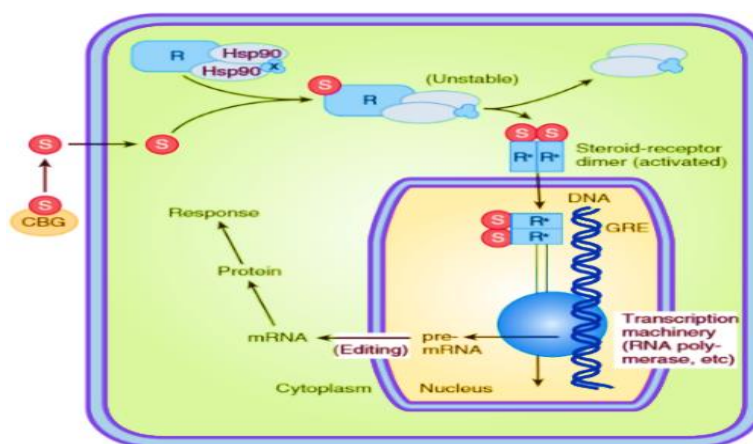
Farmakokinetika ICS penting dalam kaitannya dengan efek sistemik. Efek sistemik akan sering terjadi pada penggunaan oral. Namun berdasarkan studi pustaka ICS juga dapat menimbulkan efek sistemik namun jarang terjadi. Budesonid- flutikason propionat memiliki FPM yang lebih besar dan bioavailabilitas rendah dibandingkan dengan beclometason dipropionat, oleh karena hal tersebut kecil kemungkinannya menghasilkan efek sistemik pada dosis inhalasi yang tinggi. ICS yang ideal dengan indeks terapi optimal harus memiliki bioavailabilitas paru yang tinggi, penyerapan sistemik yang rendah, klirens sistemik yang tinggi dan ikatan obat protein yang tinggi. Ciclesonid adalah ICS generasi baru yang merupakan *inactive prodrug* yang diaktifkan oleh esterase diparu. Esterase ini dapat mengurangi efek samping orofaring. Ciclesonid diklaim sebagai terapi sekali sehari yang efektif (Barnes, 2010).

A. Mekanisme Kerja Kortikosteroid

Mekanisme kerja kortikosteroid sebagai anti inflamasi yaitu dengan cara menembus kedalam membran sel melalui difusi pasif. Setelah berada di membran sel steroid akan berikatan dengan reseptor glukokortikoid (RG) didalam sitoplasma. Reseptor glukokortikoid akan berikatan dengan Hsp90 (*heat shock protein*) ketika tidak berikatan dengan steroid. Ketika RG sudah berikatan dengan steroid akan terbentuk kompleks

steroid dan RG. Komplek steroid dan RG ini selanjutnya akan terjadi perubahan konformasi dan akhirnya terjadi pelepasan Hsp90 (*heat shock protein*). Tujuan dari perubahan konformasi agar dapat melakukan proses transkripsi. Agar dapat masuk ke nukleus steroid dan reseptor memerlukan dimerisasi dengan berikatan dengan dimer protein p50 dan p65 NF- α B. Setelah memasuki nukleus selanjutnya akan berikatan dengan GRE (*glukokortikoid response element*) pada DNA dan membentuk kompleks (efek genomik). Ketika membentuk kompleks dengan GRE akan merekrut HDAC-2 (*histone deacetylase-2*) dengan cara berikatan dengan koaktivator CBP untuk menghambat aktivitas HAT (*histone acetyltransferase*) tujuannya supaya transkripsi dapat terjadi. Proses transkripsi akan menghasilkan mRNA dan akan keluar meninggalkan inti sel dan menuju ke sitoplasma dan akan memproduksi protein anti inflamasi seperti AP-1 (*activator protein-1*) dan NF- κ B (*nuclear factor kappa-B*) (Brunton, 2011; Katzung, 2018). Protein anti inflamasi tersebut akan menghambat kerja enzimatis *fosfolipase A₂* dan akibatnya tidak terbentuk asam arakidonat. Sehingga mencegah pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin (PG), leukotrien, tromboksan, prostasiklin, sitokin dan kemokin (Siswandono dan Purwanto, 2016).

Mekanisme non genomik kortikosteroid terjadi melalui aktivasi endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) sehingga menyebabkan banyak pelepasan nitric oxide (NO), suatu mediator antiinflamasi. Secara genomik terjadi melalui aktivasi annexin-1 (lipocortin- 1) dan mitogen-activated proteinkinase (MAPK) phosphatase 1. Annexin-1 dapat menghambat pelepasan asam arakhidonat sehingga produksi mediator inflamasi menurun (prostaglandin, tromboksan, prosta-siklin, dan leukotrien) (Widaningrum *et al.*, 2014)



Gambar 2.7 Mekanisme Kerja Kortikosteroid (Katzung, 2018).

B. Kortikosteroid Untuk Asma Stabil

Kortikosteroid yang banyak digunakan untuk pasien asma rawat jalan adalah bentuk inhalasi. Seperti pada penjelasan sebelumnya jika *Inhaled corticosteroid* (ICS) digunakan sebagai obat lini pertama untuk kontrol eksaserbasi asma (Golan *et al.*, 2017).

Tabel II.3 Dosis Kortikosteroid Formularium Nasional (Kepmenkes R.I., 2019).

No.	Nama Obat	Sediaan/ Kekuatan Obat	Keterangan/ Peresepan maksimal
1.	Budesonide	Serbuk inhalasi 100 mcg/dosis	Tidak untuk serangan asma akut. - Asma persisten ringan-sedang: 1 tabung per bulan - Asma persisten berat: 2 tabung perbulan.
		Serbuk inhalasi 200 mcg/dosis	- Asma persisten berat 2 tabung perbulan.
		Cairan inhalasi 0,25mg/mL	Hanya untuk serangan asma akut. - Hari pertama maks 5 respul perhari, selanjutnya 2-4 respul perhari selama 5 hari.
		Cairan inhiasi 0,5 mg/mL	Hanya untuk serangan asma akut. - Hari pertama maks 5 respul perhari, selanjutnya 2-4 respul perhari selama 5 hari
2.	Flutikason Propionat	Cairan inhalasi 0,5mg/dosis	- Hari pertama maks 5 vial/hari, selanjutnya 2 vial/hari paling lama 5 hari.
		MDI/aerosol	- 1 canister perbulan
3.	Kombinasi dosis tetap (KDT) mengandung:		- Untuk terapi rumatan pada pasien asma - Untuk terapi pelega pada asma persisten ringan-sedang - Tidak diindikasikan untuk bronkospasme akut
	Budesonide	80 mcg	
	Formoterol	4.5 mcg	
		Bentuk inhalasi	Asma persisten ringan-sedang: 3 tabung perbulan. Asma persisten berat 4 tabung perbulan.

Lanjutan Tabel II.3 Dosis Kortikosteroid Formularium Nasional (Kepmenkes R.I., 2019).

No.	Nama Obat	Sediaan/ Kekuatan Obat	Keterangan/ Peresepan maksimal
4.	Kombinasi dosis tetap (KDT) mengandung:		- Untuk terapi rumatan pada pasien asma - Untuk terpi pelega pada asma persisten ringan-sedang - Tidak diindikasikan untuk bronkospasme akut. - Untuk terapi rumatan pada pasien PPOK.
	Budesonide	160 mcg	
	Formoterol	4.5 mcg	
		Bentuk inhalasi	Asma persisten sedang: 2 tabung perbulan. Asma persisten berat 3-4 tabung perbulan. Untuk PPOK 3 tabung perbulan.
5.	Kombinasi dosis tetap (KDT) mengandung:		Tidak diberikan pada kasus asma akut.
	Salmeterol	25 mcg	
	Flutikason propionat	50 mcg	
		Inhalasi 50 mcg/puff	1 tabung perbulan.
6.	Kombinasi dosis tetap (KDT) mengandung:		Tidak diberikan pada kasus asma akut.
	Salmeterol	50 mcg	
	Flutikason propionat	100 mcg	
		Inhalasi 100 mcg/puff	1 tabung perbulan.
7.	Kombinasi dosis tetap (KDT) mengandung:		Tidak diberikan pada kasus asma akut.
	Salmeterol	50 mcg	
	Flutikason propionat	250 mcg	
		Inhalasi 250 mcg/puff	1 tabung perbulan.

Lanjutan Tabel II.3 Daftar Obat Kortikosteroid Berdasarkan Formularium Nasional (Kepmenkes R.I., 2019).

No.	Nama Obat	Sediaan/ Kekuatan Obat	Keterangan/ Peresepan maksimal
8.	Prednison	Tablet 5 mg	
9.	Metil prednisolon	Tablet 4 mg	Maks 10 tablet per kasus.
		Tablet 8 mg	
		Tablet 16 mg	
		Injeksi 125 mg	Hanya digunakan untuk kasus spesialistik, digunakan dalam waktu relatif singkat
10.	Deksametason	Tablet 0,5 mg	Maks 10 tablet per kasus.
		Injeksi 5 mg/mL	

Tabel II.4 Macam Bentuk Sediaan Inhalasi Kortikosteroid (Rees *et al.*, 2010; Ajimura *et al.*, 2018)

No	Nama Obat	Metered Dose Inhaler	Dry Powder Inhaler	Nebuliser
1.	Beclometason	✓	✓	
2.	Budesonide (pulmicort respul)			✓
	Budesonide (pulmicort flexhaler)		✓	
3.	Ciclesonide (alvesco)	✓		
4.	Flutikason propionat (flovent diskus)		✓	
	Flutikason propionat (flovent HFA)	✓		
	Flutikason propionat (ArmonAir RespiClick)		✓	
5.	Mometasone (Asmanex Twisthaler)		✓	
	Mometasone (Asmanex HFA)	✓		
6.	Fluticasone propionate/salmeterol (Advair Diskus)		✓	
	Fluticasone propionate/salmeterol (Advair HFA)	✓		
7.	Budesonide/formoterol (Symbicort turbuhaler)		✓	
8.	Mometasone/formoterol (Dulera)	✓		

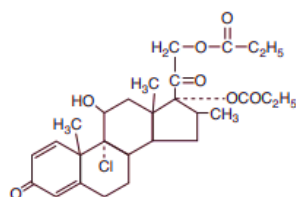
Tabel II.5 Dosis Harian Inhalasi Kortikosteroid (PDPI, 2019).

Dewasa dan remaja (12 tahun ke atas)				
No.	Inhalasi kortikosteroid (ICS)	Total dosis harian ICS (mcg)		
		Dosis rendah	Dosis sedang	Dosis tinggi
1.	Beclometason dipropionat (MDI, standar partikel, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
2.	Beclometason dipropionat (MDI, partikel extrafine, HFA)	100-200	>200-400	>400
3.	Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
4.	Ciclesonide (MDI, partikel extrafine, HFA)	80-160	>160-320	>320
5.	Fluticason furoat (DPI)	100		200
6.	Fluticason propionat (DPI)	100-250	>250-500	>500
7.	Fluticason propionat (MDI, standar partikel, HFA)	100-250	>250-500	>500
8.	Mometason furoat	110-220	220-440	>440

Tabel II.6 Sediaan dan Dosis Obat Pengontrol Asma (PDPI,2019)

No.	Nama dan Sediaan Obat	Dosis	Keterangan
1.	Flutikason propionat + salmeterol (DPI)	2x 100 mcg (dosis rendah) 2x 250 mcg (dosis sedang) 2x 500 mcg (dosis tinggi)	Dosis bergantung tahapan pengobatan
2.	Flutikason propionat + salmeterol (MDI)	2x 125 mcg (dosis rendah) 2x 250 mcg (dosis sedang) 2x 500 mcg (dosis tinggi)	
3.	Budesonide + Formoterol Turbuhaler (DPI)	2x 160 mcg (dosis rendah) 2x 320 mcg (dosis sedang) 2x 640 mcg (dosis tinggi)	
4.	Budesonide Swinghaler (DPI), MDI	2x 200 mcg (dosis rendah) 2x 400 mcg (dosis sedang) 2x 640 mcg (dosis tinggi)	MDI sebaiknya dengan spacer
5.	Metil prednisolon/ prednison tablet 4 mg	Dosis dewasa: Setelah short course 24-30 mg/hari, turunkan bertahap sampai 5 mg/hari atau 10 mg selang sehari	

1. Beclometason dipropionat



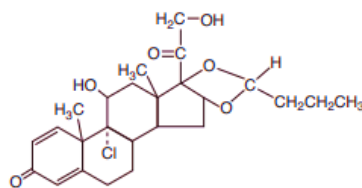
Gambar 2.8 Struktur beclometason dipropionat (Brunton, 2011).

Inhalasi beclometason dipropionat dapat untuk profilaksis asma. Beclometason inhalasi biasanya penggunaannya tidak perlu dilakukan pengocokan (McEvoy and Snow, 2011). Beclometason dapat membantu mencegah serangan asma tetapi tidak dapat membantu ketika sudah terjadi serangan (Medlineplus, 2021). Dosis awal dengan bentuk sediaan aerosol MDI umumnya 200 hingga 500 mikrogram setiap hari untuk asma ringan dan 600 hingga 1600 mikrogram setiap hari untuk asma sedang hingga berat. Dosis tersebut disesuaikan sesuai dengan respon pasien dan dapat dilakukan pengurangan dosis hingga dosis efektif terendah untuk pemeliharaan. Dosis pemeliharaan biasanya sekitar 400 hingga 800 mikrogram setiap hari, namun dapat ditingkatkan menjadi 2 mg sehari jika mungkin diperlukan untuk pasien asma berat (Brayfield, 2014). Dosis inhalasi untuk dewasa biasanya 200 mikrogram dua kali sehari (PIONAS, 2015).

Beclometason dipropionat dimetabolisme menjadi metabolit aktif melalui CYP3A4 dan di beberapa jaringan lain seperti saluran pencernaan dan paru. Sebagian kecil dari dosis yang diabsorpsi diekskresikan melalui urin (<10%) dan sisanya diekresikan dalam feses (Brayfield, 2014). Absorpsi beclometason setelah pemberian inhalasi konsentrasi puncak dicapai pada 0,5 jam. Waktu paruh beclometason 2,8 jam (McEvoy and Snow, 2011).

Terkait dengan keamanan penggunaan MDI beclometason terdapat laporan dari pasien mengenai efek lokal seperti infeksi jamur pada mulut (kandidiasis oral) (Amar *et al.*, 2016). Efek sistemik yaitu supresi adrenal dengan penggunaan inhalasi dalam jangka panjang. Pada pasien dewasa supresi adrenal terjadi pada dosis beclometason dipropionat 800 mikrogram/ hari (Ye *et al.*, 2017). Pengurangan dosis perlu dilakukan monitoring dengan hati-hati karena dapat mengakibatkan *adrenal insufficiency* (seperti hipotensi dan penurunan berat badan) (McEvoy dan Snow, 2011). Efek samping potensial yang biasanya terjadi sakit kepala, sakit tenggorokan, mual, batuk dan hidung tersumbat/pilek. Efek samping seriusnya adalah ruam kulit, pembengkakan pada wajah, perubahan penglihatan, kesulitan bernapas dan menelan dan suara serak (Medlineplus, 2021).

2. Budesonid



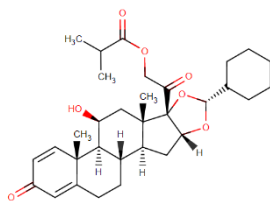
Gambar 2.9 Struktur Budesonid (Brunton, 2011).

Budesonide biasanya dikombinasi dengan formoterol untuk pasien yang asmanya tidak terkontrol (McEvoy and Snow, 2011). Kombinasi tetap budesonid dengan formoterol diberikan pada pagi hari dan sore hari (McEvoy dan Snow, 2011). Dalam sediaan aerosol MDI budesonid diberikan dalam dosis 400 mikrogram setiap hari dalam dua dosis terbagi. Pada pasien asma berat dosis dapat ditingkatkan menjadi 1,6 mg sampai dengan 2 mg perhari. Dosis pemeliharaan kurang dari 400 mikrogram perhari. Budesonid juga tersedia dalam bentuk DPI dengan dosis 200 hingga 800 mikrogram perhari dalam dua dosis terbagi namun jika diperlukan dapat menggunakan dosis 800 mikrogram dua kali sehari (Brayfield, 2014).

Budesonid memiliki waktu paruh sekitar 2 hingga 4 jam (Brayfield, 2014). Terikat protein plasma 85-90%, bioavailabilitas 39% dan konsentrasi plasma puncak dicapai dalam waktu 30 menit. Dieksresikan melalui urin sebesar 60% dan feses setelah pemberian secara oral (McEvoy and Snow, 2011). Berikut adalah interaksi obat budesonid dengan obat lainnya seperti golongan anti retroviral (indinavir dan ritonavir), dengan cimetidin dapat terjadi supresi adrenal dan peningkatan konsentrasi puncak plasma (McEvoy dan Snow, 2011).

Inhalasi dosis tinggi budesonid menimbulkan efek samping yang berkaitan dengan supresi adrenal (Brayfield, 2014). Efek samping lokal yang terjadi adalah peningkatan kerentanan terhadap infeksi karena gangguan perbaikan jaringan dan fungsi imun dan candidiasis (McEvoy and Snow, 2011). Efek samping potensial yang biasanya terjadi antara lain sakit kepala, sakit tenggorokan, diare, hidung tersumbat, sakit perut, sulit tidur, sakit leher, dan infeksi telinga. Efek samping serius antara lain bintik putih dimulut, ruam, gatal, suara serak, kesulitan bernapas, mengi, batuk, nyeri dada, demam, mual dan muntah, perubahan penglihatan, dan pembengkakan pada wajah, tangan, mata, bibir, kaki (Medlineplus, 2021).

3. Ciclesonid

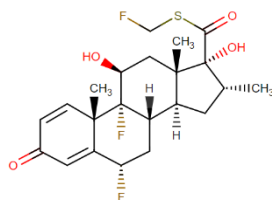


Gambar 2.10 Struktur Kimia Ciclesonid (Drugbank, 2021).

Ciclesonid dengan bentuk sediaan aerosol dengan dosis terukur ini biasanya menggunakan dosis 160 mikrogram perhari diberikan sekali sehari atau dalam dua dosis terbagi. Pada pasien asma berat dapat menggunakan dosis 320 mikrogram dua kali sehari dan dosis pemeliharaan dapat dikurangi menjadi 80 mikrogram sekali sehari (Brayfield, 2014). Bioavailabilitas lebih dari 50% ketika ciclesonid diberikan dengan inhaler dosis terukur. Ciclesonid dimetabolisme menjadi metabolit aktif (des-ciclesonid) melalui sitokrom P450 CYP3A4 dan waktu paruh sekitar 6 hingga 7 jam setelah menghirup ciclesonid. Ciclesonid diekskresikan melalui feses (67%) (Brayfield, 2014). Ikatan obat-ikatan obat protein >99%. Ada beberapa interaksi obat ciclesonid inhalasi dengan obat lain seperti ketokonazole dapat meningkatkan kadar des-ciclesonid (McEvoy and Snow, 2011). Peningkatan resiko efek samping sistemik jika digunakan bersama dengan itraconazole, ritonavir dan nelfinavir (Tim RisetIDN Medis, 2021).

Efek samping lokal ciclesonid adalah infeksi jamur pada mulut. Efek samping sistemik dapat terjadi ketika menggunakan dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang lama (Brayfield, 2014). Efek samping potensial yang umumnya terjadi adalah nyeri otot, demam, sakit kepala, nyeri persendian, sakit tenggorokan dan sesak napas (Tim RisetIDN Medis, 2021).

4. Flutikason



Gambar 2.11 Struktur Kimia Flutikason (Drugbank, 2021)

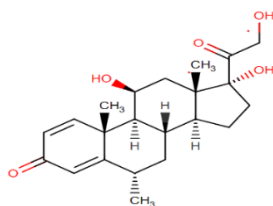
Flutikason memiliki aktivitas glukokortikoid dapat digunakan sebagai terapi profilaksis untuk pasien asma yang digunakan biasanya dalam ester propionat yang dilaporkan dapat meningkatkan afinitas terhadap reseptor glukokortikoid (Brayfield, 2014). Flutikason propionate digunakan untuk profilaksis asma dengan menghirup

aerosol. Dosis awal 100 mikrogram dua kali sehari pada pasien asma ringan hingga dosis 500 mikrogram dua kali sehari pada pasien asma berat. Untuk asma kronik flutikason dapat diberikan melalui nebulizer (Brayfield, 2014).

Untuk flutikason dengan salmeterol dengan onset 30 menit setelah penggunaan inhalasi oral dan untuk mendapatkan manfaat yang optimal terapi terjadi setelah ≥ 1 minggu penggunaan secara terus menerus. Distribusi flutikason melewati plasenta dan di distribusikan ke ASI. Ikatan protein plasma rata-rata 91%. Flutikason dipropionat di metabolisme menjadi metabolit tidak aktif melalui CYP3A4. Di eksresikan dalam tinja (95%) sebagai *unchanged drug* dan di eksresikan melalui urin (< 5%) (McEvoy dan Snow, 2011).

Beberapa obat yang berinteraksi dengan fluticason seperti eritromisin, ketoconazole dimana jika digunakan bersamaan akan terjadi peningkatan konsentrasi plasma fluticason dipropionat sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan AUC kortisol plasma. Selain itu fluticason dipropionat jika berinteraksi dengan ritonavir akan terjadi peningkatan konsentrasi plasma fluticason dipropionat dan AUC sehingga mengakibatkan efek kortikosteroid sistemik (misalnya sindrom *cushing*, penekanan adrenal) (McEvoy and Snow, 2011). Dosis tinggi flutikason propionat dilaporkan terjadi peningkatan resiko pneumonia (Brunton, 2011). Efek samping potensial yang sering terjadi pada penggunaan flutikason inhalasi antara lain sakit kepala, hidung tersumbat, suara serak, sakit gigi, sakit tenggorokan, bercak putih pada mulut, demam, dan infeksi telinga. Efek samping serius meliputi batuk, sesak napas, ruam, gatal, pembengkakan pada wajah, lidah, bibir, mata, tangan dan terjadi kesulitan bernapas atau menelan (Medlineplus, 2021).

5. Metil prednisolon



Gambar 2.12 Struktur Kimia Metil Prednisolon (Drugbank, 2021).

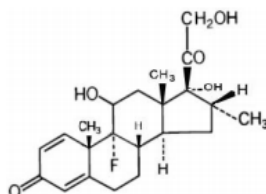
Metil prednisolon merupakan kortikosteroid dengan aktivitas utama glukokortikoid. 4 mg metil prednisolon setara dengan aktivitas antiinflamasi 5 mg prednisolon (Brayfield, 2014). Kisaran dosis yang digunakan secara peroral adalah 4-48 mg sehari namun untuk dosis awalnya lebih tinggi hingga 100 mg dapat digunakan untuk penyakit akut yang parah (McEvoy and Snow, 2011). Dosis 40 hingga 60 mg setiap

hari sebagai dosis tunggal untuk pasien dewasa dengan asma sedang hingga berat dan sangat tidak terkontrol dengan baik asmanya. Pada pasien dewasa dengan asma yang berat tidak terkontrol dengan penggunaan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi dan bronkodilator beta 2 agonis dapat diberikan metilprednisolon 7,5 hingga 60 mg setiap hari di pagi hari (McEvoy and Snow, 2011).

Absorpsi metil prednisolon cepat secara injeksi intramuskular. Absorpsi sistemik metilprednisolon asetat terjadi perlahan setelah dilakukan injeksi intra artikular, intra synovial, dan intradermal. Absorpsi intra artikular biasanya sangat lambat sekitar 7 hari. *Onset* nya beberapa jam setelah pemberian oral pada pasien asma. DOA metil prednisolon sekitar 1,25-1,5 hari untuk dosis tunggal 40 mg peroral. Di distribusikan ke otot, hati, kulit, usus dan ginjal. Di metabolisme di hati menjadi senyawa yang tidak aktif. Waktu paruh 2,5-3,5 jam setelah pemberian oral atau IV metilprednisolon (McEvoy and Snow, 2011).

Terjadi insufisiensi adrenokortikal ketika diberikan dalam jangka waktu yang lama. Insufisiensi adrenal akut (bahkan kematian) dapat terjadi jika obat tiba-tiba dihentikan atau jika pasien dipindahkan dari terapi hidrokortison sistemik ke lokal (inhalasi). Terjadi peningkatan kerentanan terhadap infeksi sekunder akibat imunosupresi terapi glukokortikoid jangka panjang mengakibatkan osteoporosis dan patah tulang. Dapat memperburuk diabetes karena mengakibatkan hiperglikemia dan dapat terjadi peningkatan tekanan intra okular sehingga menyebabkan glaukoma (McEvoy and Snow, 2011). Efek samping potensialnya yaitu sakit perut, iritasi perut, muntah, pusing, gelisah, insomnia dan jerawat. Efek samping serius yang terjadi ruam kulit, wajah bengkak, kelemahan otot, infeksi yang berlangsung lama, dan masalah penglihatan (Medlineplus, 2021).

6. Deksametason



Gambar 2.13 Struktur Kimia Deksametason (Kementerian Kesehatan R.I., 2020).

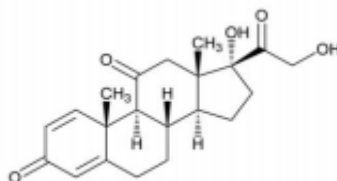
Deksametason merupakan kortikosteroid yang memiliki aktivitas glukokortikoid paling besar jika dibandingkan dengan kortikosteroid sistemik lainnya. Adanya aktivitas glukokortikoid menjadikan deksametason sebagai agen antiinflamasi. Pemberian

deksametason secara peroral dosis nya adalah 0,5 hingga 10 mg setiap hari (Brayfield, 2014).

Deksametason mudah diabsorpsi dalam saluran cerna dengan bioavailabilitas 70-78% pada pasien sehat dan waktu paruh sekitar 190 menit. Deksametason terikat dengan protein plasma sekitar 77%. Mayoritas pengikatan protein dengan albumin serum. Dosis yang diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam sekitar 65%. Onset dalam pengobatan edema cerebral dengan IV sekitar 12-24 jam. DOA 2,75 hari untuk satu dosis oral deksametason 5 mg. Di distribusikan ke otot, hati, kulit, usus dan ginjal. Dimetabolisme oleh CYP3A4 (McEvoy and Snow, 2011).

Efek samping potensial yang dapat terjadi antara lain sakit perut, depresi, muntah, sakit kepala, insomnia, kegelisahan, jerawat, periode menstruasi menjadi tidak teratur, dan mudah memar. Efek samping seriusnya yaitu ruam kulit, wajah bengkak, kelemahan otot, masalah penglihatan dan infeksi yang berlangsung lama (Medlineplus, 2021).

7. Prednison



Gambar 2.14 Struktur Kimia Prednison (Kementerian Kesehatan R.I., 2020).

Prednison adalah kortikosteroid inert yang secara biologis di hati akan diubah menjadi glukokortikoid prednisolon. Prednison mempunyai hubungan kimia yang sama dengan prednisolon. Dosis prednison untuk penggunaan secara peroral sama seperti prednisolon (Brayfield, 2014). Kortikosteroid sistemik dapat digunakan jika pasien dengan asma akut berat tidak merespon jika diberi beta 2 agonis (Wells *et al.*, 2015).

Prednisolon dan prednison diabsorpsi dalam saluran cerna. Prednisolon dalam bentuk yang sudah termetabolisme sedangkan prednison harus dikonversi terlebih dahulu. Biasanya konversi tersebut berlangsung cepat (Brayfield, 2014). DOA sekitar 1.25-1.5 hari untuk dosis tunggal prednisolon 50 mg. Di distribusikan ke otot, hati, kulit, usus dan ginjal (McEvoy and Snow, 2011).

Terjadi insufisiensi adrenokortikal ketika diberikan dalam jangka waktu yang lama. Insufisiensi adrenal akut (bahkan kematian) dapat terjadi jika obat tiba-tiba dihentikan atau jika pasien dipindahkan dari terapi hidrokortison sistemik ke lokal

(inhalasi). Terjadi peningkatan kerentanan terhadap infeksi sekunder akibat immunosupresi yang diinduksi glukokortikoid, terjadi nyeri atau kelemahan otot, terapi glukokortikoid jangka panjang mengakibatkan osteoporosis dan patah tulang (McEvoy and Snow, 2011). Efek samping potensial yang dapat terjadi adalah sakit kepala, pusing, jerawat, memar, memperlambat penyembuhan luka, menstruasi tidak teratur. Efek samping serius sakit tenggorokan, demam, batuk, kejang, muntah, sakit perut, pusing, detak jantung tak beraturan, sesak nafas, batuk kering dan gatal (Medlinplus, 2021).

C. Efek Samping Kortikosteroid

Efek samping secara umum kortikosteroid yaitu gejala *cushing* yang ditandai hiperproduksi korteks adrenal, *moon face*, kegemukan, *buffalo neck* (menumpuknya lemak pada bahu), kadang-kadang dapat terjadi hirsutisme (pertumbuhan rambut berlebih pada wanita di area yang umumnya tumbuh rambut pada pria, misalnya pada bibir atas, dagu dan dada), ekimosis (lebam), striae (kondisi pada kulit di mana muncul garis-garis beruntai pada kulit), dan timbul jerawat. Penggunaan kortikosteroid inhalasi dengan dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang lama akan menimbulkan efek samping sistemik seperti penekanan *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis* (Brayfield, 2014). Pada orang dewasa penekanan HPA biasanya terjadi pada penggunaan budesonide dipropionat dosis >800 mcg/hari (Ye *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian paling sering terjadi penekanan *HPA axis* adalah flutikason dan beklometason dipropionat (Pandya *et al.*, 2014). Efek samping lainnya menyebabkan tukak lambung, penurunan sistem imun sehingga rentan terhadap infeksi, penekanan pertumbuhan pada anak, penipisan kulit sehingga rentan menjadi memar, kepadatan mineral tulang menurun sehingga akan menyebabkan pasien mengalami osteoporosis, peningkatan resiko patah tulang, hipertensi, hiperglikemia, galukoma dan katarak (Golan *et al.*, 2017; Brayfield, 2014). Osteoporosis terjadi pada enam bulan pertama penggunaan terapi glukokortikoid. Biasanya untuk mengatasi osteoporosis dapat menambahkan kalsium dan suplemen vitamin D (Oray *et al.*, 2016). ICS dosis tinggi teratur dan jangka panjang (3 bulan atau lebih) dapat menyebabkan peningkatan resiko glaukoma (Pandya *et al.*, 2014). Peningkatan kadar gula darah menyebabkan pasien diabetes mengalami kesulitan mengontrol kadar gula (Oray *et al.*, 2016).

Berikut adalah efek samping dari penggunaan ICS:

a. Efek Samping Lokal ICS

Efek lokal utama yang terjadi karena penggunaan ICS adalah kandidiasis oral (infeksi jamur pada mulut), batuk saat menghirup dan suara serak. Iritasi tenggorokan dan batuk sering terjadi pada penggunaan MDI disebabkan oleh efek lokal iritan dan dapat diatasi dengan memperlambat laju inhalasi atau menggunakan *spacer chamber* (Ye *et al.*, 2017).

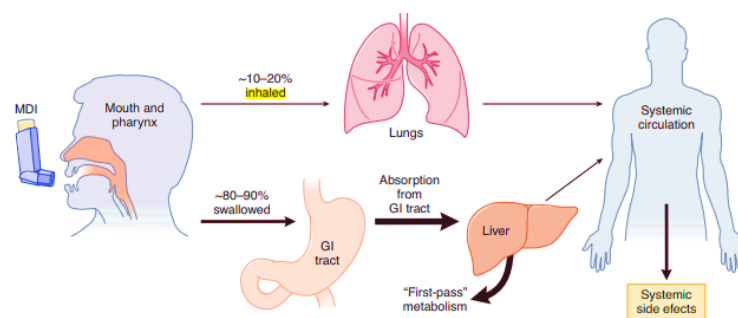
Infeksi jamur/ kandidiasis oral ditandai dengan terbentuk sariawan yang berupa plak putih pada lidah didalam mulut (Brayfield, 2014). Kandidiasis oral disebabkan karena pertumbuhan yang berlebihan jamur *candida*. *Candida* merupakan bagian dari flora normal di dalam rongga mulut dengan populasi sekitar 30-50%. *Candida* dapat menghasilkan infeksi oportunistik di dalam rongga mulut sehingga dikenal sebagai jamur yang patogen. Terdapat lebih dari 20 jenis *candida* namun yang paling umum dan sebagai agen penyebab terjadinya kandidiasis oral adalah jamur *candida albicans*. Kandidiasis oral karena adanya faktor predisposisi (penurunan kekebalan) pada mukosa akibat penggunaan inhalasi kortikosteroid jangka panjang. Penurunan kekebalan disebabkan karena kortikosteroid memiliki sifat immunosupresan. Oleh karena hal tersebut mengakibatkan terjadinya pertumbuhan jamur *candida albicans* yang berlebihan (Lekshmi *et al.*, 2015).

Mekanisme terjadinya kandidiasis oral karena penggunaan kortikosteroid inhalasi diawali dengan obat yang terhirup, sebagian besar partikel obat disimpan langsung di orofaring, saluran udara pernapasan, atau di alveoli tergantung dari ukuran partikel serta alat inhalasi yang digunakan. Sekitar 10-60% dosis yang dihirup di simpan di paru. Fraksi obat sekitar 40-90% disimpan di orofaring sehingga menyebabkan efek orofaringeal lokal. Pencegahannya dengan cara membilas mulut (berkumur) menggunakan air setelah menggunakan ICS (Oxford Health Plans LLC, 2012). Penggunaan spacer dapat juga digunakan untuk mengurangi kandidiasis oral (PIONAS, 2015). Efek samping lainnya adalah suara serak disebabkan oleh miopati (kelainan otot) pada otot laring dan dapat pulih kembali setelah berhenti menggunakan ICS (Ye *et al.*, 2017).

b. Efek Samping Sistemik ICS

Efek sistemik ICS dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain dosis yang diberikan ke pasien, alat pengiriman yang digunakan (*delivery device*), tempat pengiriman (gastrointestinal dan paru) dan perbedaan individu dalam merespon kortikosteroid. Efek

sistemik ICS bergantung pada jumlah obat yang diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Namun pada ICS efek samping sistemik yang lebih rendah. Sekitar 80-90% dosis yang dihirup dari MDI setelah diendapkan di orofaring kemudian ditelan dan di serap melalui *gastrointestinal tract*, kemudian memasuki sirkulasi sistemik setelah terjadi FPM. Sekitar 10-20% dosis yang masuk ke paru. Molekul obat yang ada di paru dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah paru sehingga menyebabkan efek samping sistemik (Ye *et al.*, 2017; Brunton, 2011).



Gambar 2.15 Efek Samping Sistemik Inhalasi (Brunton, 2011).

D. Berdasarkan *Stockley's Drug Interactions* terdapat beberapa interaksi kortikosteroid dengan obat lain antara lain seperti (Baxter, 2010).

1. Kortikosteroid + antasida

Absorpsi prednison dan prednisolon dapat berkurang karena digunakan bersama dengan aluminium/magnesium hidroksida dosis besar, jika antasida menggunakan dosis kecil nampaknya tidak terjadi interaksi. Absorpsi deksametason dapat berkurang karena adanya magnesium trisilikat.

2. Kortikosteroid + aprepitant

Aprepitant merupakan penghambat sedang dari isoenzim sitokrom p450 CYP3A4. Aprepitant yang digunakan dengan metil prednisolon dan deksametason dapat meningkatkan kadar metil prednisolon dan deksametason dalam plasma. Dalam sebuah studi menunjukkan aprepitant 125 mg pada hari pertama, kemudian hari kedua dan ketiga 80 mg digunakan dengan rejimen metil prednisolon IV 125 mg pada hari pertama, kemudian hari kedua dan ketiga 40 mg secara oral dapat menyebabkan peningkatan AUC metil prednisolon.

3. Kortikosteroid + itraconazole

Dalam studi menunjukkan bahwa penggunaan deksametason 200 mg setiap hari dalam 4 hari dapat meningkatkan AUC dan juga efek supresi adrenal dapat meningkat karena adanya itraconazole. Itraconazole dengan metil prednisolon dapat meningkatkan waktu paruh dan AUC.

4. Kortikosteroid + ketoconazole

Ketoconazole dapat mengurangi metabolisme dan klirens metil prednisolon sehingga akan menyebabkan kadar kortikosteroid serum meningkat dan akibatnya akan meningkatkan efek immunosupresif.

5. Kortikosteroid + barbital

Fenobarbital dapat meningkatkan klirens metil prednisolon IV, prednisolon IV pada anak yang menderita asma. Dalam studi terdapat pasien asma bronkial yang mengonsumsi prednison 10 sampai 40 mg setiap hari mengalami perburukan gejala asma setelah memulai mengonsumsi fenobarbital 120 mg setiap hari.

6. Kortikosteroid + karbamazepin

Klirens deksametason, metil prednisolon dan prednisolon dapat terjadi peningkatan jika digunakan dengan karbamazepin.

7. Kortikosteroid + diltiazem

Penggunaan kortikosteroid dapat meningkatkan tekanan darah sehingga akan memberikan efek yang berlawanan dengan antihipertensi. Diltiazem dapat meningkatkan AUC metil prednisolon intravena dan oral dan metabolisme prednison oral juga berkurang karena diltiazem.

8. Kortikosteroid + diuretik tiazid

Penggunaan kortikosteroid dengan diuretik tiazid akan menyebabkan terjadinya hipokalemia. Jenis kortikosteroid yang paling sering terjadi hipokalemia adalah kortison dan hidrokortison.

9. Kortikosteroid + efedrin

Deksametason dapat meningkatkan klirens efedrin jika digunakan secara bersamaan.

10. Kortikosteroid + kontrasepsi hormonal

Metil prednisolon, prednison dan prednisolon dalam serum akan meningkat karena penggunaan bersama kontrasepsi hormonal.

11. Kortikosteroid + antibiotik makrolida

Klaritromisin dan eritromisin dapat mengurangi klirens metil prednisolon jika digunakan bersama sehingga dapat meningkatkan efek samping.

12. Kortikosteroid + NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)

Delavirdine dapat meningkatkan kadar deksametason. Penggunaan prednison dapat meningkatkan kejadian ruam karena terkait penggunaan nevirapine. Terjadi penurunan kadar deksametason dan prednisolon karena penggunaan bersama efavirenz dan nevirapin.

13. Kortikosteroid + NSAID

Penggunaan secara bersamaan kortikosteroid dengan NSAID akan meningkatkan resiko pendarahan gastrointerstinal dan ulserasi.

14. Kortikosteroid + fenitoin

Jika fenitoin digunakan bersama deksametason, metil prednisolon, prednison, prednisolon dan fludrokortison efek terapetiknya akan berkurang.

15. Kortikosteroid + protease inhibitor

Klirens prednison dan prednisolon dapat berkurang karena digunakan bersama ritonavir.

16. Kortikosteroid + rifampisin

Efek sistemik deksametason, metil prednisolon, prednison, prednisolon dan hidrokorison dapat berkurang karena rifampisin.

17. Kortikosteroid + beta agonis dan Kortikosteroid + teofilin

Jika digunakan bersamaan akan menyebabkan terjadinya hipokalemia sehingga diperlukan pemantauan kalium.

18. Kortikosteroid + anti diabetes

Mengurangi efek anti diabetes dalam menurunkan kadar gula darah.

Interaksi Kortikosteroid Inhalasi

Interaksi obat kortikosteroid inhalasi yang banyak dilaporkan budesonide, flutikason dan ciclesonide. Perlu diperhatikan jika penggunaan ICS/ kortikosteroid oral bersamaan dengan penghambat CYP3A4 dalam jangka waktu yang panjang harus dilakukan secara hati-hati karena dapat menghambat metabolisme dan meningkatkan paparan sistemik. Macam obat penghambat CYP3A4 antara lain ketoconazol, itraconazol, klaritromisin, eritromisin, ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, telithromisin). Resiko dari penggunaan ICS dengan penghambat CYP3A4 adalah hiperglikemia, sindrom cushing, penekanan adrenal, penambahan berat badan, osteoporosis dan akumulasi steroid (Ajimura *et al.*, 2018).

1. Interaksi kortikosteroid + anti diabetes

Berdasarkan bukti klinis penggunaan flutikason inhalasi MDI 2 mg setiap hari yang digunakan bersama dengan glibenklamid 5 mg dan metformin 1,7 g setiap hari menyebabkan peningkatan HbA1c dan glikosuria. Penggunaan inhalasi budesonide dosis tinggi 2 mg setiap hari juga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan HbA1c dan glukosuria. Diperlukan pertimbangan penurunan dosis kortikosteroid inhalasi atau juga dapat menyesuaikan dosis obat antidiabetes sesuai kebutuhan (Baxter, 2010).

2. Interaksi kortikosteroid + anti jamur (itraconazol)

Berdasarkan bukti klinis mengenai penggunaan budesonide inhalasi 1,2 sampai 1,6 mg setiap hari dalam jangka panjang dengan itraconazol 200 mg dua kali sehari dapat menyebabkan sindrom cushing. Kemudian juga terdapat laporan terjadinya sindrom cushing karena penggunaan itraconazol 200 mg setiap hari dengan budesonide 400 mcg setiap hari. Penggunaan flutikason inhalasi dosis rendah 250 mcg setiap hari dengan itraconazol 200 mg dua kali sehari dapat terjadi supresi adrenal. Mekanisme terjadinya efek samping tersebut karena itraconazol menghambat metabolisme kortikosteroid oleh karena hal tersebut dapat meningkatkan efek samping sistemik (Baxter, 2010).

3. Interaksi kortikosteroid + anti jamur (ketoconazol)

Berdasarkan penelitian 16 subjek sehat yang diberi dosis tunggal 1 mg inhalasi budesonide setelah mengonsumsi ketoconazol 200 mg setiap hari selama 2 hari. Ketoconazol dapat menyebabkan penurunan 37% nilai AUC₀₋₂₄ kortisol, sehingga menunjukkan peningkatan kadar budesonide sistemik. AUC merupakan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Ditemukan bahwa ternyata ketoconazol tidak berpengaruh terhadap absorpsi flutikason. Mekanisme nya yaitu ketoconazol

menghambat isoenzim sitokrom P450 CYP3A4 di dinding usus dan hati sehingga metabolisme kortikosteroid berkurang dan akibatnya kadarnya menjadi meningkat (Baxter, 2010).

4. Interaksi kortikosteroid + antibiotik makrolida (klaritromisin dan eritromisin).

Berdasarkan bukti klinis pemberian klaritromisin 500 mg dua kali sehari selama 4 tahun dapat menyebabkan supresi adrenal dengan sindrom cushing 6 minggu setelah menggunakan budesonide inhalasi 400 mcg setiap hari. Mekanisme nya yaitu klaritromisin dapat menghambat metabolisme budesonide (Baxter, 2010).

5. Interaksi kortikosteroid + protease inhibitor

Berdasarkan bukti klinis pada pasien HIV-positif yang menerima inhalasi beclomethasone 400- 800 mcg setiap hari untuk asmanya dan flutikason intranasal 800 mcg setiap hari untuk mengatasi alergi rhinitis kemudian digunakan bersama dengan ritonavir, saquinavir dan nevirapine pasien tersebut mengalami perubahan wajah cushingoid ringan (karena kadar flutikason dalam plasma yang tinggi). Mekanisme nya flutikason dimetabolisme oleh isoenzim CYP3A4 sitokrom P450 dan oleh karena hal tersebut protease inhibitor menyebabkan kadar plasma meningkat. Disarankan pasien yang menggunakan ritonavir dengan kortikosteroid inhalasi sebaiknya kortikosteroid yang bukan substrat untuk CYP3A4 (misalnya seperti beclomethason) (Baxter, 2010).

E. *Fixed Combination ICS*

Fixed combination ICS biasanya digunakan pada pasien yang asmanya tidak terkontrol dengan pemberian ICS dosis rendah atau ICS dosis sedang. Kombinasi ICS dengan beta 2 agonis kerja panjang (LABA) seperti salmeterol atau formoterol terbukti lebih efektif dibandingkan dengan meningkatkan dosis ICS. Terdapat penelitian yang membandingkan nilai APE selama 6 bulan kelompok pasien yang menerima beclometason dipropionat 400 mikrogram/hari dan dikombinasi dengan LABA salmeterol 100 mikrogram/hari dengan kelompok pasien yang hanya menerima beclometason dipropionat 1000 mikrogram/hari pada pasien asma ringan sampai sedang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi tambahan dengan menggunakan LABA menghasilkan hasil yang baik secara signifikan. Penggunaan kombinasi budesonide-formoterol dan fluticasone-salmeterol menghasilkan resiko eksaserbasi yang rendah dibandingkan hanya ICS tunggal (Ye *et al.*, 2017).

Terkait dengan keamanan, pasien asma yang menerima ICS dengan LABA tidak memiliki resiko kejadian yang serius daripada pasien yang hanya menerima ICS saja. GINA merekomendasikan menambahkan LABA ke ICS dosis rendah atau sedang. Meskipun demikian, penggunaan ICS dosis tinggi tetap digunakan untuk pengobatan pasien dengan asma persisten parah (Ye *et al.*, 2017).

1. Kombinasi budesonid dengan formoterol (Symbicort®)

Kortikosteroid inhalasi digunakan sebagai terapi lini pertama untuk asma, dengan penambahan beta 2 agonis seperti formoterol dapat memberikan kontrol yang lebih baik dalam hal pengurangan gejala, peningkatan fungsi paru dan pengurangan eksaserbasi (Hamzavi, 2010). Oleh karena hal tersebut kombinasi budesonid dengan formoterol dalam satu inhaler ini digunakan untuk terapi kontrol asma. Dari hasil penelitian pasien dengan asma berat yang menerima SMART (*Single combination budesonide-formoterol inhaler Maintenance and Reliever Therapy*) terjadi penurunan eksaserbasi yang parah. Profil keamanan dan khasiat dari SMART lebih menguntungkan tanpa meningkatkan resiko penggunaan beta 2 agonis yang berlebih dan lebih menguntungkan daripada meningkatkan dosis ICS (Patel *et al.*, 2013). Dosis kombinasi budesonid dengan formoterol (symbicort) dosis yang digunakan adalah 160 mcg/ 9 mcg (diberikan 2 kali 80 mcg/4,5 mcg) setiap 12 jam, untuk pasien dengan asma yang parah diberikan dosis 320 mcg/ 9 mcg (diberikan 2 kali 160 mcg/4,5 mcg) setiap 12 jam (Medscape, 2021).

2. Kombinasi flutikason propionat dengan salmeterol (Seretide™ Diskus™)

Berdasarkan penelitian mengenai penggunaan flutikason propionat 100 mikrogram-vilanterol 25 mikrogram yang digunakan dua kali sehari dan dibandingkan dengan flutikason propionat 250 mikrogram-salmeterol 50 mikrogram sekali sehari untuk asma sedang-berat memiliki efikasi yang serupa dalam meningkatkan fungsi paru. Evaluasi keamanan penggunaan kedua kelompok obat tersebut mengenai efek samping yang paling sering dilaporkan adalah nasofaringitis dan sakit kepala. Tidak ada laporan efek samping serius seperti kematian saat penelitian (Woodcock *et al.*, 2013). Pasien dengan asma berat dapat diberikan dosis flutikason propionat 500 mikrogram-salmeterol 50 mikrogram (Medscape, 2021).

F. Langkah Pengurangan Dosis ICS

Pasien dengan kontrol asma yang baik (fungsi paru normal dan jarang menggunakan inhalasi beta 2 agonis) dan resiko eksaserbasi rendah disarankan oleh GINA untuk melakukan pengurangan dosis secara bertahap ke dosis yang rendah. Pengurangan/perubahan dosis disarankan 25-50% dengan interval 2 hingga 3 bulan. Jika tidak dilakukan pengurangan dosis dikhawatirkan akan terjadi efek samping sistemik yang tidak diinginkan (Ye *et al.*, 2017).

Upaya untuk melakukan penurunan dosis harus diturunkan secara perlahan karena jika melakukan penurunan dosis dengan cepat akan menyebabkan timbulnya efek samping seperti anoreksia, mual dan muntah, demam, sakit kepala, nyeri sendi atau otot, hipotensi postural dan penurunan berat badan (Katzung, 2018). Banyak efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan kortikosteroid sehingga perlu dilakukan pemantauan dan mengatur strategi pencegahan yang tepat untuk meminimalkan resiko terjadinya efek samping (Oray *et al.*, 2016).

2.2.8 Terapi Non Farmakologi Asma

Terapi farmakologis mungkin dapat terjadi kegagalan jika pasien tidak mengimbangnya dengan terapi non farmakologis salah satunya seperti menghindari alergen yang dapat memicu serangan asma (Rees *et al.*, 2010). Oleh karena hal tersebut, perlu adanya terapi non farmakologis yang harus dilakukan oleh pasien asma agar tujuan dari manajemen terapi asma tercapai yaitu mengontrol serangan asma dan mengurangi resiko kambuhnya asma. Berikut adalah beberapa terapi non farmakologis:

- a. Mengedukasi pasien menggunakan bahasa yang komunikatif merupakan hal yang wajib dilakukan untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan, memberikan informasi kepada pasien dan memotivasi pasien untuk menghindari faktor pencetus asma (Wells *et al.*, 2015; Rahajoe *et al.*, 2016).
- b. Menghindari faktor-faktor pencetus yang menyebabkan timbulnya asma (Rahajoe *et al.*, 2016).
- c. Menerapkan pola hidup sehat seperti menghindari kegemukan dengan mengendalikan berat badan dan menghentikan aktivitas merokok. Pasien obesitas yang sedang menurunkan berat badan dapat memperbaiki derajat asma, fungsi paru dan mengurangi kebutuhan penggunaan obat-obatan (Rahajoe *et al.*, 2016).

- d. Melakukan diet sehat dengan mendorong pasien asma untuk mengonsumsi makanan sehat seperti buah-buahan dan sayur-sayuran (*Global Initiative for Asthma*, 2020).
- e. Melakukan olahraga ringan, sederhana dan sesuai kemampuan sangat disarankan untuk penderita asma. Olahraga yang dapat dilakukan seperti melakukan senam asma, renang, jalan cepat dan sepeda santai. Melakukan aktivitas olahraga dapat mengurangi ketergantungan terhadap penggunaan obat-obatan (Wijaya, 2015).

2.3 Drug Utilization Studies (DUS)

2.3.1 Definisi DUS

Drug utilization studies merupakan studi tentang pemasaran, distribusi, persepsian dan penggunaan obat di masyarakat dengan penekanan khusus pada konsekuensi medis, konsekuensi sosial dan ekonomi. Konsekuensi medis mencakup beberapa hal seperti resiko efek samping dari penggunaan obat jangka panjang atau jangka pendek dan manfaat terapi obat dalam meredakan dan menyembuhkan penyakit, konsekuensi sosial berkaitan dengan penggunaan obat yang tidak tepat atau ketidakpatuhan dalam penggunaan obat yang diresepkan, masalah seperti tidak tersedianya obat-obatan penting bagi mereka yang membutuhkan dan konsekuensi ekonomi berkaitan dengan biaya obat-obatan serta perawatan untuk pasien (Elseviers *et al.*, 2016).

2.3.2 Tujuan DUS

Tujuan utama dari penelitian DUS adalah untuk memfasilitasi penggunaan obat yang aman dan efektif dalam suatu masyarakat. Penggunaan obat yang aman dan efektif yang dimaksud adalah penggunaan dosis yang optimal, penggunaan obat sesuai dengan indikasi dan informasi yang benar mengenai obat (Elseviers *et al.*, 2016).

2.3.3 Tipe Penelitian DUS

Tipe penelitian DUS ada dua macam yaitu penelitian kuantitatif dan kualitatif: (Elseviers *et al.*, 2016).

a. DUS kuantitatif

Penelitian DUS kuantitatif merupakan studi yang mengidentifikasi pola penggunaan obat tanpa membuat kesimpulan tentang hubungan sebab akibat. Penelitian kuantitatif berkaitan dengan segala hal yang dapat diukur dalam jumlah. Teknik pengumpulan data dalam bentuk numerik kemudian dimasukkan dalam kategori dan diukur dalam berbagai unit. Penelitian kuantitatif bertujuan untuk mengukur persepsian,

pengeluaran atau penggunaan obat dalam masyarakat dan untuk mengetahui faktor yang mempengaruhi kepatuhan yang buruk terhadap penggunaan obat (Elseviers *et al.*, 2016).

b. DUS kualitatif

Penelitian DUS kualitatif merupakan studi yang dilakukan dengan mengumpulkan, menganalisis dan melaporkan informasi mengenai pola penggunaan obat melalui metode *focus- group discussions*, kuisioner, wawancara dan observasi. Tujuan penelitian DUS kualitatif adalah untuk mendapatkan pemahaman yang lebih dalam tentang pola penggunaan obat. DUS kualitatif biasanya digunakan untuk meneliti penggunaan obat-obatan tertentu yang mencakup hal-hal seperti indikasi, dosis frekuensi pemberian obat dan durasi pengobatan. Penelitian kualitatif ini menilai kesesuaian penggunaan obat dan dihubungkan dengan data resep (Elseviers *et al.*, 2016).

2.3.4 Pengumpulan Data

Pengumpulan data primer untuk penelitian DUS dapat melibatkan individu seperti pasien, dokter, apoteker dan dapat melibatkan dokumen seperti resep dan rekam medik (Elseviers *et al.*, 2016). Dalam melakukan penelitian DUS terdapat beberapa aspek disurvei seperti demografi pasien, detail informasi tentang pembuat resep, keparahan penyakit, komorbid, indikasi dan kontraindikasi penggunaan obat, efek samping, informasi dosis, interaksi obat, bentuk sediaan, cara pemberian, urasi terapi dan biaya terapi (Sachdeva and Patel, 2010).

2.4 Permasalahan Terkait Obat (*Drug Related Problems*)

2.4.1 Definisi *Drug Related Problems* (DRPs)

Permasalahan terkait obat (*Drug Related Problems*) merupakan peristiwa atau keadaan yang melibatkan terapi obat yang berpotensi mengganggu tercapainya hasil terapi yang diinginkan (PCNE, 2019). Terdapat penelitian lain yang mendefinisikan *Drug Related Problems* adalah suatu permasalahan pengobatan yang berpotensi mempengaruhi keberhasilan terapi pasien tertentu, permasalahan tersebut seperti kesalahan pengobatan dan reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reaction*). Apoteker sangat berperan dalam untuk mencegah, mengidentifikasi dan mengatasi permasalahan terkait obat (Eichenberger *et al.*, 2010).

2.4.2 Klasifikasi *Drug Related Problems*

Permasalahan terkait obat (*Drug Related Problems*) diklasifikasikan menjadi tujuh menurut Robert J. Cipolle: memerlukan terapi tambahan, terapi yang tidak perlu, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, reaksi obat yang merugikan (efek samping yang ditimbulkan), masalah terkait kepatuhan pasien dan obat yang salah (Cipolle *et al.*, 2012). Menurut *Pharmaceutical Care Network Europe* 2019 terjadinya DRP diklasifikasikan seperti yang tertera pada tabel:

Tabel II. 7 Klasifikasi Permasalahan Terkait Obat (DRPs) (PCNE, 2019).

No.	Klasifikasi <i>Drug Related Problems</i>	KODE V.9	Domain Primer
1.	Permasalahan terkait obat	P1	Permasalahan terkait efektivitas pengobatan (seperti tidak ada efek terapi obat, efek terapi obat yang tidak optimal dan gejala yang tidak terobati).
		P2	Keamanan pengobatan (mengenai efek samping yang merugikan pasien)
		P3	Terkait Biaya Pengobatan (terdapat masalah mengenai terapi obat yang tidak perlu)
2.	Penyebab permasalahan terkait obat.	C1	Pemilihan Obat (pemilihan obat yang tidak sesuai dengan pedoman/ formularium, tidak ada indikasi obat, kombinasi obat yang tidak tepat)
		C2	Bentuk sediaan obat (permasalahan terkait pemilihan bentuk sediaan yang tidak sesuai)
		C3	Pemilihan dosis obat (dosis yang terlalu tinggi dan dosis yang terlalu rendah)
		C4	Durasi terapi (durasi terlalu pendek atau durasi terapi terlalu panjang)
		C5	Persediaan/Logistik (seperti obat yang diresepkan tidak tersedia, informasi terkait obat tidak tersedia, obat yang salah, kekuatan obat yang salah)
		C6	Proses penggunaan Obat (waktu pemberian/interval dosis yang tidak tepat, kurangnya obat diberikan, pemberian obat yang berlebihan, pemberian obat yang salah dan rute pemberian obat yang tidak tepat)
		C7	Terkait pasien (menggunakan obat lebih sedikit dari yang diresepkan, pasien lupa tidak minum obat sama sekali, , pasien menggunakan obat tidak sesuai petunjuk dan pasien menggunakan obat dengan cara yang salah)
		C8	Terkait perpindahan pasien (seperti perawatan primer, sekunder dan tersier)
		C9	Lainnya seperti hasil pemantauan yang tidak tepat (TDM)

2.4.3 *Drug Related Problems* Inhalasi Kortikosteroid

Terjadinya *drug related problems* penggunaan inhalasi kortikosteroid akan berpengaruh pada keefektifan dari ICS atau dapat menimbulkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan. Dari beberapa klasifikasi DRPs dan tinjauan mengenai kortikosteroid yang telah di jelaskan sebelumnya, kali ini akan dirangkum beberapa contoh permasalahan terkait obat inhalasi kortikosteroid.

1. Pemberian dosis terlalu rendah

Berdasarkan penelitian Fitriani *et al.* 2018 terdapat 12.8% dari 39 pasien menerima inhalasi kortikosteroid dengan dosis yang terlalu kecil dan belum sesuai dengan pedoman dari GINA. Pasien yang menerima ICS dengan dosis yang kurang maka obat yang dikirimkan ke saluran pernapasan akan lebih sedikit sehingga pasien tetap mengalami kekambuhan meskipun telah menggunakan secara rutin (Ramadan *et al.*, 2019).

2. Pemberian dosis terlalu tinggi

Berdasarkan penelitian kurva dosis respon inhalasi kortikosteroid menunjukkan bahwa meningkatkan dosis inhalasi kortikosteroid justru akan menurunkan efek terapeutik dan meningkatkan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan. Kurva dosis respon efek terapeutik relatif datar dan untuk kurva dosis respon untuk efek sistemik cenderung curam. Efek sistemik ICS bergantung pada jumlah obat yang diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Sekitar 80-90% dosis yang dihirup dari MDI setelah diendapkan di orofaring kemudian ditelan dan di serap melalui *gastrointestinal tract*. Oleh karena adanya hal tersebut terjadi efek sistemik (Ye *et al.*, 2017).

3. Reaksi obat yang merugikan (efek samping yang timbul)

Efek lokal utama yang terjadi karena penggunaan ICS adalah kandidiasis oral (infeksi jamur pada mulut), batuk saat menghirup dan suara serak (Ye *et al.*, 2017). Beberapa efek samping sistemik yang ditimbulkan karena penggunaan inhalasi kortikosteroid dosis tinggi antara lain penekanan *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)* Axis, penekanan pertumbuhan pada anak, Penipisan kulit sehingga rentan menjadi memar, kepadatan mineral tulang menurun sehingga akan menyebabkan pasien mengalami osteoporosis (Golan *et al.*, 2017 ; Ye *et al.*, 2017) Tidak hanya itu, efek samping sistemik juga dapat menyebabkan glukoma dan katarak (Oxford Health Plans LLC, 2012).

4. Permasalahan terkait kepatuhan menggunakan obat

Inhalasi kortikosteroid merupakan obat yang digunakan untuk mencegah terjadinya serangan asma. Sehingga inhalasi kortikosteroid ini digunakan pasien dalam jangka panjang dan teratur. Penggunaan jangka panjang inilah yang mempengaruhi kepatuhan pasien untuk menggunakan inhalasi kortikosteroid. Berdasarkan hasil penelitian Fadzila *et al.*, 2018 menunjukkan bahwa pasien asma yang menggunakan inhalasi kortikosteroid secara teratur akan memiliki asma yang lebih terkontrol dibandingkan dengan pasien asma yang tidak teratur menggunakan. Sebanyak 13 pasien (43.3%) dari 30 pasien yang menggunakan inhalasi secara tidak teratur. Dari hasil pengukuran menggunakan ACT (*asthma control test*) ditemukan 7 orang (23.3%) memiliki asma yang tidak terkontrol akibatnya terjadi obstruksi saluran pernapasan. Tidak teraturnya menggunakan inhalasi kortikosteroid dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Kesimpulannya yaitu adanya hubungan antara tidak terkontrolnya asma dengan penggunaan inhalasi kortikosteroid.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Uraian Kerangka Konseptual

Asma merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya inflamasi pada saluran pernapasan yang bersifat kronis (*Global Initiative for Asthma*, 2020). Adanya inflamasi tersebut akan menyebabkan terjadinya hiperresponsif saluran pernapasan akibatnya dapat terjadi obstruksi dari saluran pernapasan (Netter and Machado, 2011). Gejala asma yang terjadi diantaranya adalah mengi (*wheezing*), dada terasa berat, sesak napas, batuk terjadi di malam hari, napas cepat dan pendek-pendek (*takipneu*). Gejala tersebut akan membatasi untuk melakukan aktivitas sehari-hari (Wells *et al.*, 2015). Asma biasanya disebut sebagai penyakit genetik atau keturunan karena jika memiliki riwayat keluarga asma maka kemungkinan akan menderita asma selain itu terdapat beberapa hal lain yang menyebabkan terjadinya asma diantaranya adalah paparan dari alergen, adanya infeksi virus pada saluran pernapasan, faktor lingkungan misalnya paparan asap rokok, polusi udara, polutan atmosfer (nitrogen dioksida, sulfur dioksida, ozon) dan udara dingin, Faktor lain yang memicu terjadinya asma yaitu stres, kecemasan atau kegelisahan berlebihan, aktivitas yang berlebihan, olahraga dan obat-obatan seperti aspirin, non selektif β bloker, benzalkonium klorida (Netter and Machado, 2011).

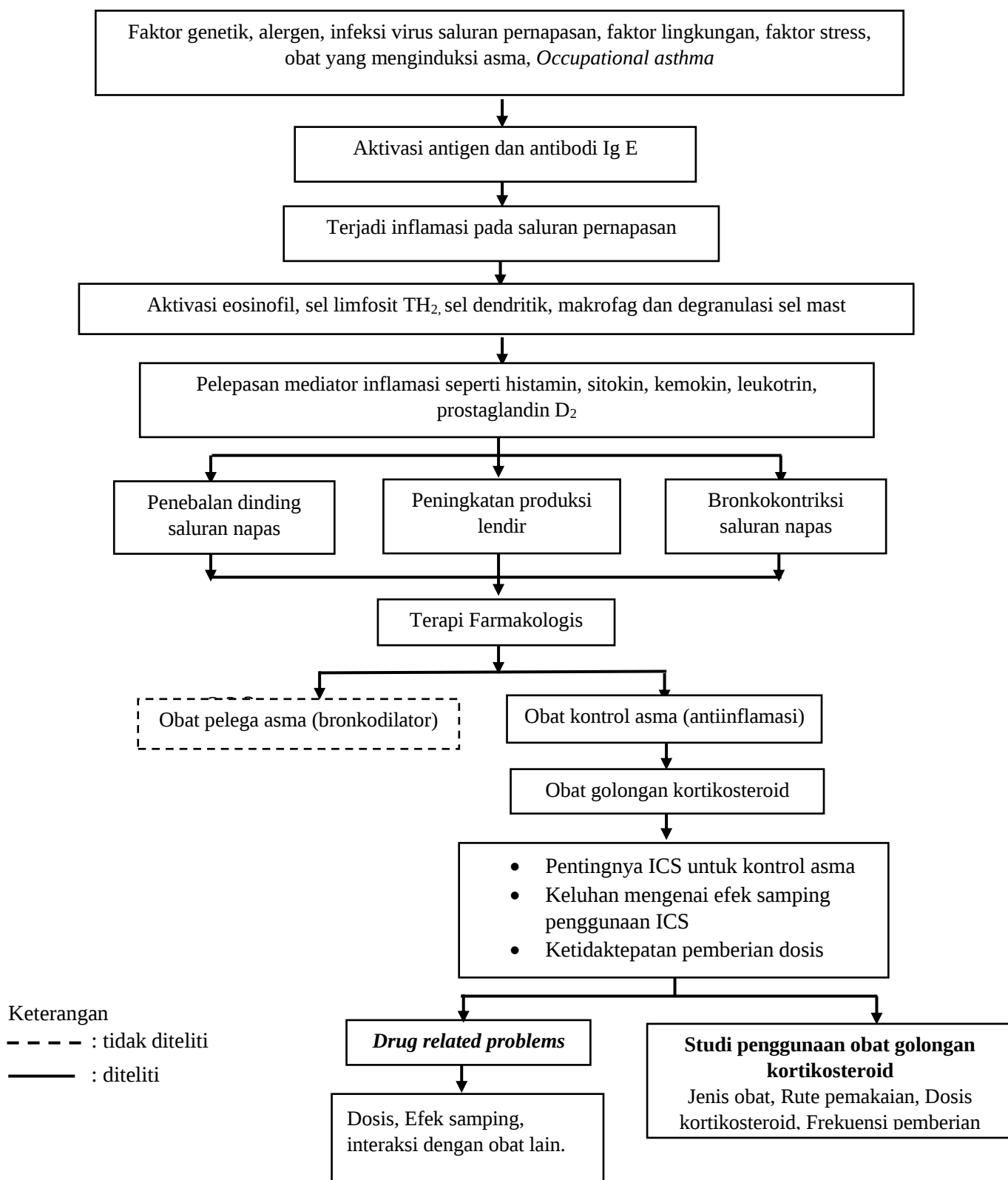
Mekanisme inflamasi pada saluran pernapasan diawali dengan adanya paparan alergen atau agen pencetus lainnya yang akan menyebabkan terjadinya ikatan antara antigen dengan IgE (imunoglobulin E) sehingga menyebabkan aktivasi eosinofil, aktivasi sel limfosit TH₂, sel dendritik, makrofag dan degranulasi sel mast. Aktivasi dari sel tersebut akan melepaskan mediator inflamasi seperti histamin, sitokin, leukotrin D₄ dan prostaglandin D₂. Mediator inflamasi tersebut akan menyebabkan penebalan dinding saluran napas dan peningkatan produksi lendir. Oleh karena hal tersebut jalan napas menjadi menyempit dan terjadi bronkokonstriksi (Golan *et al.*, 2017; Brunton, 2011).

Tujuan terapi asma adalah untuk mengontrol gejala asma sehingga mampu mengurangi resiko eksaserbasi asma dan meminimalkan resiko kematian akibat asma. Terapi asma diberikan untuk mengatasi bronkokonstriksi dan mengatasi inflamasi sehingga diperlukan pemberian obat pelega sebagai bronkodilator dan obat pengontrol antiinflamasi (*Global Initiative for Asthma*, 2020).

Obat golongan kortikosteroid merupakan obat lini pertama yang dapat digunakan untuk mencegah gejala eksaserbasi karena kortikosteroid memiliki efek yang dapat menekan proses inflamasi (Suradi *et al.*, 2015) Rute inhalasi paling efektif untuk terapi pencegahan asma (Rees *et al.*, 2010) dan biasanya digunakan jangka panjang. Manfaat terapi dapat dicapai pada dosis yang rendah. Frekuensi pemberian obat yang tidak sesuai akan mempengaruhi efek terapi obat. Jika frekuensi pemberian yang berlebihan tidak sesuai dengan anjuran akan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Efek lokal dan sistemik yang tidak diinginkan menjadi perhatian pada pasien yang menggunakan ICS terutama dosis tinggi dan penggunaan jangka panjang. Efek lokal utama ICS adalah kandidiasis oral yang dapat diatasi dengan membilas mulut menggunakan air setelah menggunakan ICS. Efek sistemik terjadi pada penggunaan ICS dosis tinggi meliputi supresi adrenal, osteoporosis, glukoma, katarak dan penipisan kulit yang rentan terjadi memar (Ye *et al.*, 2017). Terdapat interaksi ICS dengan obat lain antara lain obat antidiabetes, antibiotik (eritromisin, claritromisin), anti retroviral (indinavir dan ritonavir), anti jamur (itraconazole dan ketoconazole) (Baxter, 2010).

Pada penelitian kali ini studi penggunaan obat untuk terapi asma lebih berfokus pada obat golongan kortikosteroid. Pengkajian obat golongan kortikosteroid dilakukan pada jenis obat, dosis obat, rute pemakaian dan frekuensi pemberian obat yang nantinya akan dibandingkan dengan *guideline*. Selain itu penelitian ini juga mengidentifikasi mengenai permasalahan terkait obat (*Drug Related Problems*) seperti dosis, efek samping dan interaksi obat.

3.2 Skema Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif karena pengambilan sampel dengan menggunakan data rekam medik pada pasien asma stabil tahun 2019 dan 2020. Pemantauan terapi pasien asma stabil dilakukan selama satu tahun. Penelitian observasional ini dilakukan tanpa memberikan perlakuan pada sampel. Analisis pada penelitian dilakukan secara deskriptif kualitatif untuk mendeskripsikan pola penggunaan obat golongan kortikosteroid pada pasien asma stabil poliklinis.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poli Paru dan Ruang Rekam Medik Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya dan waktu untuk penelitian ini dilakukan pada bulan Mei 2021 – Juni 2021.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi adalah keseluruhan dari subjek yang akan menjadi sasaran penelitian (Riyanto dan Hatmawan, 2020). Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh rekam medik pasien yang menderita asma stabil yang menggunakan kortikosteroid di Poli Paru Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

4.3.2 Sampel

Sampel merupakan suatu bagian yang digunakan untuk mewakili populasi yang diamati sehingga memiliki karakteristik yang sama dengan populasi (Riyanto dan Hatmawan, 2020). Sampel dalam penelitian ini diambil dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

4.3.3 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi meliputi:

1. Pasien berusia 18 hingga 60 tahun.
2. Pasien yang berkunjung minimal 3 kali dalam setahun.

3. Dokumen rekam medik lengkap

4.3.4 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi meliputi:

Pasien post TB, pasien dengan riwayat penyakit PPOK (penyakit paru obstruktif kronik) dan pasien dengan riwayat penyakit pernapasan kronis lain (seperti infeksi saluran pernapasan bawah).

4.3.5 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yaitu dengan metode *time limited sampling* (total sampling) dimana pengambilan sampel rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi di batasi waktu (Januari 2019-Desember 2020). Metode *time limited sampling* termasuk dalam teknik pengambilan sampel *non-probability sampling*.

4.4 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpulan data yang berupa tabel dan tabel induk penelitian.

4.5 Definisi Operasional

1. Dokumen rekam medik lengkap

Dokumen rekam medik pasien asma stabil di Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya Januari 2019-Desember 2020 yang lengkap meliputi nomor rekam medik, tanggal kontrol, identitas pasien dan data terkait asma seperti data klinik (keluhan pasien), dan data terapi obat.

2. Pasien

Pasien yang dimaksud adalah pasien yang menderita penyakit asma berusia 18 hingga 60 tahun mendapatkan terapi obat golongan kortikosteroid.

3. Identitas pasien

Identitas pasien berisi data diri pasien seperti nama (inisial), tempat tinggal, umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, lama menderita asma, penyakit penyerta, riwayat pengobatan dan riwayat alergi. Selain data tersebut tanggal kontrol dan nomor rekam medik juga di cantumkan.

4. Data klinik

Data klinik berupa keluhan dan gejala yang dirasakan. Data hasil pemeriksaan fisik meliputi nadi, *respiratory rate*, dan tekanan darah.

5. Data laboratorium

Data laboratorium dapat berupa hasil pemeriksaan spirometer meliputi APE (arus puncak ekspirasi). Jika terdapat pemeriksaan laboratorium lain seperti VEP_1 , rasio VEP_1/KVP , Variabilitas APE, dan tes bronkodilator dapat dituliskan pada LPD.

6. Jenis obat

Jenis obat golongan kortikosteroid yang diberikan kepada pasien asma stabil yang bertujuan untuk mengontrol/mencegah asma dan untuk meredakan ekserbasi asma

7. Dosis obat

Dosis adalah takaran obat kortikosteroid yang diberikan kepada pasien asma stabil.

8. Rute pemberian obat

Rute pemberian terapi kortikosteroid yang diberikan kepada pasien asma stabil meliputi rute pemberian secara peroral dan inhalasi.

9. Frekuensi pemberian obat

Frekuensi pemberian terapi kortikosteroid yang diberikan kepada pasien asma stabil tiap harinya.

10. Drug related problems (DRPs)

Drug related problems (DRPs) adalah permasalahan terkait obat yang digunakan pasien yang dapat mempengaruhi hasil terapi seperti ketepatan dosis, efek samping obat, dan interaksi obat. Adanya interaksi obat kortikosteroid dengan obat lain dapat mengubah keefektifannya. Adanya efek samping yang tidak diinginkan muncul setelah penggunaan obat kortikosteroid.

4.6 Variabel Penelitian

Variabel penelitian merupakan suatu obyek yang akan diteliti dan mempunyai variasi nilai (Irmawartini dan Nurhaedah, 2017). Variabel penelitian ini adalah penggunaan kortikosteroid yang meliputi jenis, dosis, rute pemberian, frekuensi pemberian, terkait dengan keluhan penggunaan obat dan *drug related problem*.

4.7 Uji Kelayakan Etik

Penelitian ini telah dinyatakan layak etik oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya ditunjukkan melalui sertifikat kelayakan etik No. 142/KEP/2021 (Lampiran 1).

4.8 Tahapan Pengumpulan Data

Tahapan pengumpulan data untuk penelitian ini meliputi:

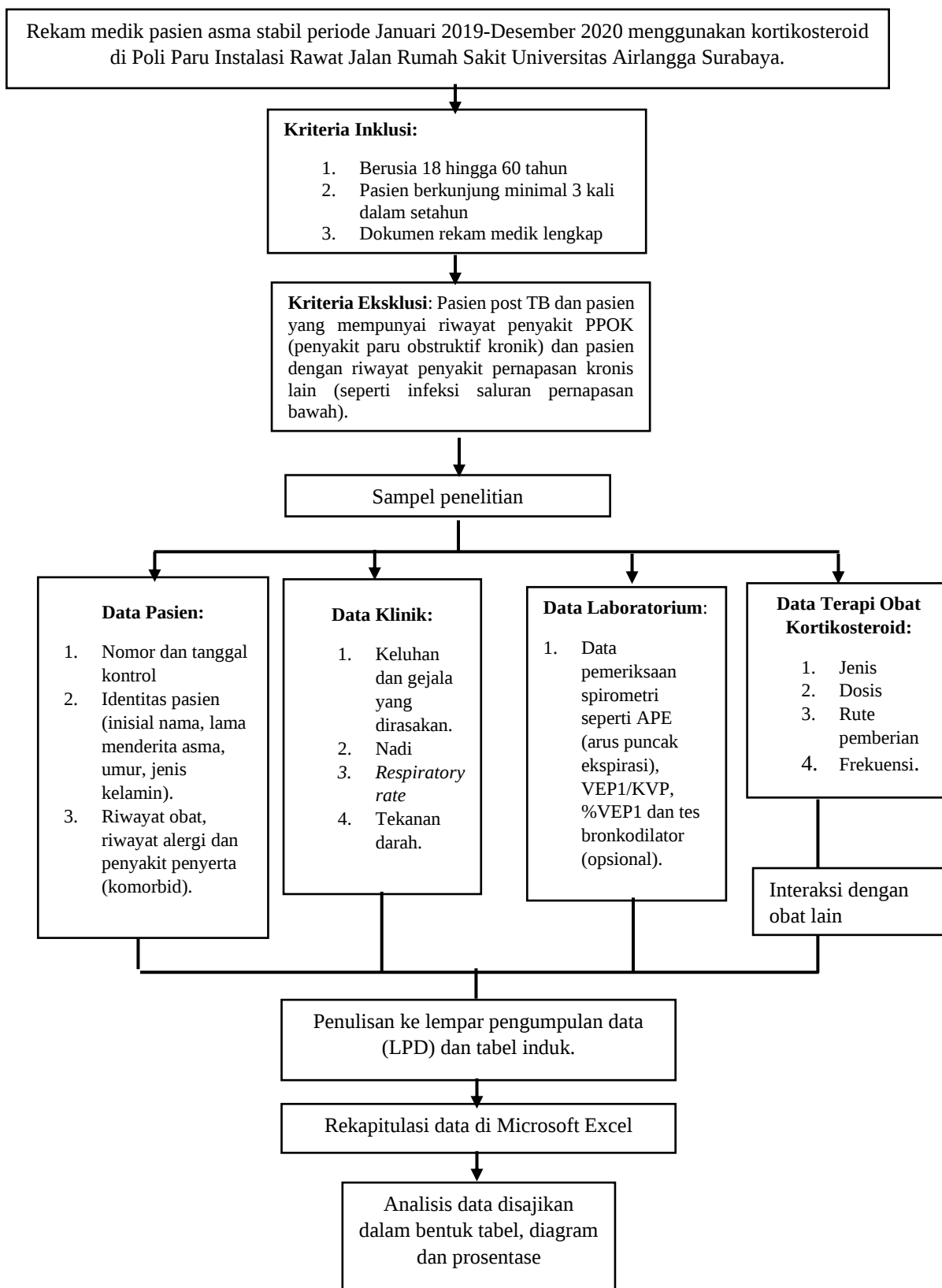
1. Pengumpulan sampel penelitian berupa data rekam medik pasien asma stabil yang menggunakan kortikosteroid yang diambil dari SIM-RS Universitas Airlangga Januari 2019-Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi.
2. Pencatatan data mengenai pemantauan terapi pasien selama satu tahun di masukkan ke dalam Lembar Pengumpulan Data (LPD). Data yang dicatat meliputi:
 - a. Pencatatan nomor rekam medik dan tanggal pemeriksaan ke Rumah Sakit.
 - b. Data demografi pasien seperti nama (inisial), tempat tinggal, lama menderita asma, umur, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, penyakit penyerta, riwayat pengobatan dan riwayat alergi.
 - c. Data laboratorium seperti nilai APE (arus puncak ekspirasi) dan data klinik berupa keluhan dan gejala yang dirasakan dan hasil pemeriksaan fisik meliputi nadi, *respiratory rate* dan tekanan darah.
 - d. Data pemberian terapi obat kortikosteroid meliputi jenis obat, rute, dosis, frekuensi pemberian obat yang diterima pasien.
3. Data yang diperoleh dari rekam medik dikumpulkan dan dilakukan pengolahan data.

4.9 Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data yang dilakukan untuk mengetahui:

- a. Data mengenai pola penggunaan terapi kortikosteroid pada pasien asma stabil selama satu tahun pemantauan terapi yang disajikan dalam bentuk tabel, diagram dan prosentase.
- b. Analisis secara deksriptif kualitatif mengenai demografi pasien asma stabil, jenis obat yang sering digunakan pasien, dosis obat, rute pemberian dan frekuensi pemberian obat pasien yang mendapat terapi kortikosteroid.
- c. Serta mengidentifikasi kemungkinan permasalahan terkait obat terjadi meliputi ketepatan dosis, efek samping, dan interaksi obat

4.10 Skema Kerangka Operasional



Gambar 4.1 Skema Kerangka Operasional

BAB V

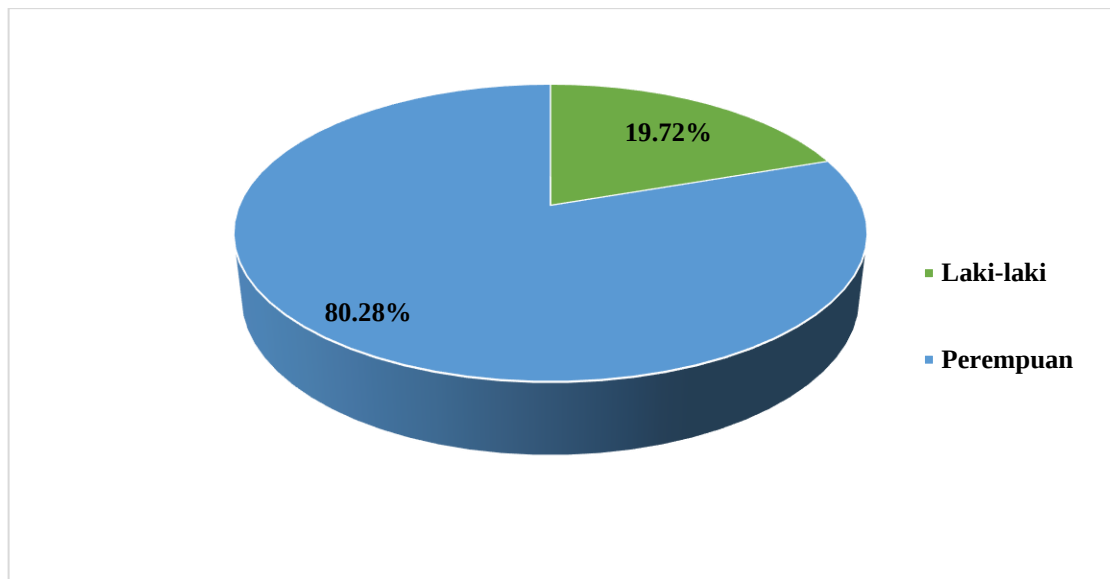
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pengambilan data untuk penelitian ini dilakukan selama rentang waktu Mei 2021-Juni 2021 secara retrospektif dengan melakukan penelitian terhadap data medik kesehatan (DMK) pasien asma stabil yang menjalani rawat jalan di Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya (RSUA) pada periode Januari 2019-Desember 2020 dengan pemantauan terapi pasien selama satu tahun. Penelitian ini telah dinyatakan Laik Etik dengan Surat Laik Etik yang terlampir pada Lampiran 1.

Menurut data medik kesehatan pasien rawat jalan di Ruang Rekam Medik dan Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga diketahui bahwa pasien yang berobat karena asma sepanjang Januari 2019-Desember 2020 sebanyak 205 pasien. Namun dari jumlah tersebut sebanyak 134 pasien termasuk kriteria eksklusi karena tidak memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan dalam penelitian ini seperti pasien dengan diagnosis asma tanpa disertai penyakit TB, PPOK atau penyakit pernapasan kronis lainnya, usia pasien antara 18-60 tahun, menggunakan obat kortikosteroid, dan minimal berkunjung 3 kali dalam setahun. Didapatkan data medik kesehatan pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 71 pasien asma stabil.

5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien Asma Stabil

Pada Gambar 5.1 menunjukkan bahwa distribusi jenis kelamin pasien asma stabil yang diteliti dari 71 pasien terdapat 57 pasien (80,28%) yang berjenis kelamin perempuan dan 14 pasien (19,72%) berjenis kelamin laki-laki. Distribusi jenis kelamin pasien asma stabil disajikan dalam gambar 5.1.



Gambar 5.1 Distribusi Jenis Kelamin Pasien Asma Stabil (n=71).

Pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak memiliki asma hal ini terlihat perempuan lebih sering mencari pengobatan ke Rumah Sakit dan sering melaporkan gejalanya (Lutfiyati *et al.*, 2015). Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa perbedaan jenis kelamin menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya asma. Setelah mengalami pubertas, asma menjadi lebih umum terjadi pada perempuan. Alasan penyebab dari adanya asma yang lebih tinggi pada perempuan dikaitkan dengan faktor imunologis, hormonal dan atau perbedaan respon spesifik gender terhadap paparan lingkungan. Selain itu, tingkat IgE lebih tinggi pada perempuan pada masa pubertas (Zein and Erzurum, 2015). Tingkat IgE yang tinggi jika berikatan dengan antigen akan memicu terjadinya degranulasi atau aktivasi dari sel mast, aktivasi eosinofil, dan pengaktifan limfosit TH₂ sehingga nantinya akan mengeluarkan mediator pro inflamasi (Brunton, 2011).

Penelitian lain menyebutkan jika sebelum pubertas, laki-laki memiliki resiko asma yang tinggi dibandingkan perempuan, namun setelah mengalami pubertas perempuan akan cenderung lebih beresiko. Dasar perbedaan jenis kelamin penyebab asma belum sepenuhnya dipahami, namun terdapat beberapa hipotesis seperti hormon seks terlibat dalam patogenesis asma. Hormon saat menstruasi lebih sensitif terhadap respon inflamasi. Pada perempuan yang menopause kadar hormon seks akan menurun sehingga insiden asma pada perempuan akan cenderung mengalami penurunan (Colombo *et al.*, 2019). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Gabryiella jika pasien asma rawat jalan paling banyak berjenis kelamin perempuan. Disebutkan bahwa kadar estrogen yang

tinggi pada perempuan dapat meningkatkan degranulasi eosinofil, dan memicu sel mast mengeluarkan histamin (Gabryiella, 2019).

5.2 Sebaran Usia Pasien Asma Stabil

Pada tabel V.1 menunjukkan sebaran usia pasien asma stabil dengan pembagian rentang usia mengikuti pembagian dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Dari data yang ada pada tabel V.1 menunjukkan bahwa prevalensi tertinggi pasien asma berusia antara 48-57 tahun sebanyak 30 pasien (42,25%) dari keseluruhan sampel (71 pasien).

Tabel V.1 Sebaran Usia Pasien Asma Stabil.

Usia (Tahun)	Jumlah Pasien (n=71)	Persentase (%)
18-27	12	16,90
28-37	6	8,45
38-47	19	26,76
48-57	30	42,25
58-60	4	5,63

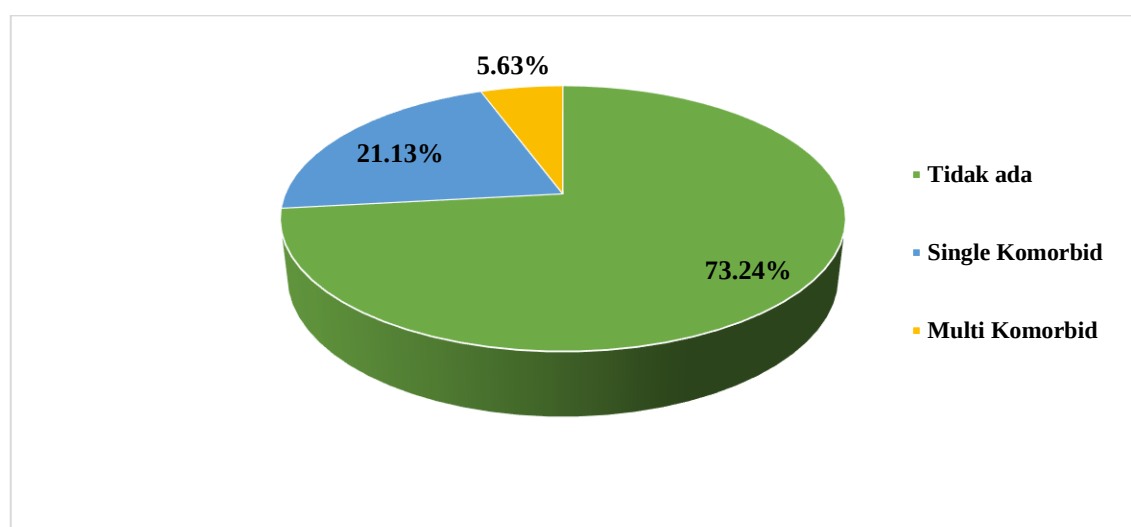
Dari tabel hasil diatas menunjukkan sebaran usia pasien asma pada rentang usia 18-27 tahun sebanyak 12 pasien (16,90%), usia 28-37 tahun sebanyak 6 pasien (8,45%), usia 38-47 tahun sebanyak 19 pasien (26,76%), usia 48-57 tahun sebanyak 30 pasien (42,25%), dan usia 58-60 tahun sebanyak 4 pasien (5,63%). Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa pasien asma yang berusia 35 tahun keatas cenderung lebih tinggi mengalami asma dibandingkan dengan pasien dewasa yang lebih tua (Usia 60 tahun keatas) (Colombo *et al.*, 2019). Berdasarkan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pasien asma rawat jalan paling banyak pada usia 45 tahun (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan R.I., 2019).

Sebuah penelitian di Amerika Serikat menyebutkan bahwa penyakit asma meningkat pada perempuan dengan usia 40 tahun (Kankaanranta *et al.*, 2017). Hasil penelitian lain juga menyebutkan pada perempuan usia 40 tahun yang menderita asma cenderung lebih dominan, terdapat beberapa hal yang menyebabkan seperti faktor obesitas. Obesitas menjadi salah satu faktor pencetus asma. Dalam penelitian tersebut perempuan dengan obesitas yang berusia 40 tahun keatas lebih beresiko mengalami asma dibandingkan dengan usia 35 tahun ke bawah (Sood *et al.*, 2013). Pola hidup pada orang

dewasa juga mempengaruhi meningkatnya prevalensi asma misalnya kebiasaan merokok, faktor lingkungan paparan asap tembakau dan status sosial ekonomi (Lunback *et al.*, 2015).

5.3 Data Komorbid atau Penyakit Penyerta Pada Pasien Asma

Dari 71 pasien asma stabil, beberapa diantaranya memiliki penyakit komorbid atau penyakit penyerta. Di lihat pada gambar 5.2 pasien asma di Rumah Sakit Universitas Airlangga yang tidak memiliki penyakit komorbid sebanyak 52 pasien (73,24%). Namun, terdapat 15 pasien (21,13%) memiliki satu komorbid dan 4 pasien (5,63%) lainnya memiliki komorbid lebih dari satu (multi komorbid).



Gambar 5.2 Distribusi Penyakit Komorbid (n=71).

Tabel V.2 Jenis Penyakit Komorbid Pasien Asma.

Jenis Penyakit Komorbid	Jumlah (n=19)	Prosentase (%)
Hipertensi	12	63,16
Diabetes Mellitus (DM)	1	5,26
GERD	1	5,26
Penyakit Jantung	1	5,26
Hipertensi+Dislipidemia+DM	1	5,26
Diabetes Mellitus+Hipertensi	1	5,26
Diabetes Mellitus+Dislipidemia	1	5,26
Hipertensi+Penyakit Jantung	1	5,26

Penyakit komorbid yang diderita oleh pasien dapat mempengaruhi asma dan terapi kortikosteroid yang diterima oleh pasien. Pada tabel V.2 telah disajikan jenis penyakit komorbid yang diderita oleh 19 pasien asma. Pasien dengan komorbid akan menerima obat lebih banyak sehingga dapat memungkinkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat dengan penyakit misalnya seperti komorbid hipertensi (63,16%) yang paling banyak diderita oleh pasien asma, biasanya pasien tersebut akan menerima obat antihipertensi. Seperti pada penelitian ini pada tabel V.8 terdapat pasien yang menerima non selektif beta bloker. Pemberian obat non selektif beta bloker ini akan berpengaruh pada asma pasien. Pasien asma yang menerima non selektif beta bloker akan mengalami bronskospasme (Netter and Machado, 2011). Selain itu, penggunaan kortikosteroid juga dapat meningkatkan tekanan darah. Sedangkan untuk komorbid diabetes yang hanya diderita oleh 1 pasien (5,26%), penggunaan kortikosteroid dapat menyebabkan kadar glukosa darah pasien diabetes mengalami peningkatan. Penggunaan kortikosteroid dapat mengurangi efek anti diabetes dalam menurunkan kadar gula darah (Baxter, 2010).

Terdapat 1 pasien (5,26%) memiliki riwayat penyakit GERD (*gastroesophageal reflux disease*). Studi menunjukkan GERD dapat menyebabkan gejala saluran pernapasan bagian atas dan mengubah fisiologi mukosa nasofaring. GERD juga dapat disebabkan oleh pelepasan histamin oleh sel mast, yang mungkin memicu timbulnya penyakit melalui sfingter esofagus bagian bawah. GERD dapat mempengaruhi asma dengan berbagai mekanisme seperti disfungsi saraf vagus, peningkatan tekanan intratoraks, dan perubahan krural diafragma. Paparan refluks kandungan asam dapat memperburuk asma (Kung *et al.*, 2019). Sehingga GERD menjadi salah satu faktor resiko penyebab asma.

Selanjutnya untuk penyakit komorbid lainnya seperti penyakit jantung diderita oleh 1 pasien (5,26%), komorbid hipertensi, dislipidemia, DM diderita oleh 1 pasien (5,26%), komorbid DM dan hipertensi diderita oleh 1 pasien (5,26%), komorbid DM dan dislipidemia diderita oleh 1 pasien (5,26%), dan komorbid hipertensi dengan penyakit jantung diderita oleh 1 pasien (5,26%).

5.4 Data Pemicu Asma Pasien

Dalam satu tahun pemantauan terapi pasien didapatkan data riwayat alergi pasien yang disajikan dalam tabel V.3 dan tabel V.4.

Tabel V.3 Distribusi Pemicu Asma Pasien.

Keterangan	Jumlah pasien (n=71)	Prosentase (%)
Tidak ada data pemicu asma	42	59,15
Ada pemicu asma	29	40,85

Berdasarkan tabel V.3 menunjukkan 42 pasien (59,15%) tidak ada data pemicu asma. Hal ini dibuktikan dari tidak tercantumnya catatan mengenai pemicu asma dalam rekam medik pasien.

Tabel V.4 Data Pemicu Asma Pasien.

Pemicu Asma	Jumlah Pasien (n=29)	Prosentase (%)
Keluarga asma	11	37,93
Aktivitas berat	3	10,34
Dingin	2	6,90
Debu	2	6,90
Debu+Dingin	2	6,90
Keluarga asma +Debu+makanan	2	6,90
Makanan	1	3,45
Obat-obatan tertentu	1	3,45
Debu+Dingin+Aktifitas berat	1	3,45
Keluarga asma+Dingin	1	3,45
Keluarga asma+asap+makanan	1	3,45
Keluarga asma+Debu+Dingin+Obat+Makanan	1	3,45
Asap+Debu+Dingin	1	3,45

Berdasarkan tabel V.4 telah disajikan macam-macam faktor pemicu timbulnya asma yang dimiliki oleh 29 pasien asma (40,85%). Sebanyak 11 pasien asma (37,93%) diantaranya memiliki riwayat keluarga asma. Dalam sebuah penelitian menyebutkan riwayat asma yang dimiliki oleh ayah ditemukan memiliki resiko yang lebih besar dibandingkan dengan asma pada ibu. Sehingga dalam penelitian tersebut disimpulkan jika riwayat keluarga asma memberikan resiko besar dalam mengembangkan onset asma pada orang dewasa (Davoodi *et al.*, 2015). Penelitian lain menyebutkan bahwa pasien dengan

riwayat keluarga asma pada paman, keponakan atau saudara angkat beresiko memiliki asma sebesar 10%, jika salah satu orang tua (ayah atau ibu) maka beresiko memiliki asma sebesar 25% dan jika kedua orang tua (ayah dan ibu) maka beresiko memiliki asma sebesar 50%. Pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga asma beresiko memiliki asma sebesar 5%. Hal ini membuktikan jika terdapat hubungan antara gen dan asma namun, terdapat faktor-faktor lingkungan yang mendukung meningkatnya resiko seseorang memiliki asma (Thomsen, 2015).

Faktor pemicu asma selanjutnya yaitu paparan alergen. Paparan alergen dapat menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Paparan alergen dapat berupa debu, dingin, dan alergi terhadap makanan tertentu (Netter and Machado, 2011). Dari 29 pasien terdapat 2 pasien (6,90%) yang memiliki riwayat alergi debu. Alergi terhadap makanan tertentu hanya ada 1 pasien (3,45%). Mekanisme alergen menyebabkan timbulnya asma dimulai ketika IgE berikatan dengan reseptor ($Fc\epsilon RI$) yang terletak dipermukaan sel mast dan basofil. IgE kemudian akan berikatan silang dengan alergen, menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan mediator seperti histamin, *neutral proteases*, dan aktivasi jalur eicosanoid untuk menghasilkan mediator baru seperti cysteinyl leukotriene (CysLT)C dan CysLTD serta prostaglandin (PG). Cysteinyl leukotriene merupakan bronkokonstriktor paling kuat dan merupakan penyebab penting bronkokonstriksi yang diinduksi dari alergen (Gauvreau *et al.*, 2015).

Sebanyak 2 pasien asma (6,90%) memiliki riwayat alergi terhadap udara dingin. Udara dingin dapat mempengaruhi epitel pernapasan dan menginduksi hiperresponsif bronkus dan penyempitan saluran pernapasan. Penurunan fungsi paru dan tingginya prevalensi gejala pernapasan dapat terjadi dilingkungan yang dingin (Palmu *et al.*, 2018). Faktor pemicu asma lainnya yaitu aktivitas berat (10,34%) dan alergi terhadap obat-obatan tertentu (3,45%) juga dapat memicu terjadinya asma (Netter and Machado, 2011). Dalam rekam medik diketahui bahwa terdapat beberapa pasien yang memiliki alergi terhadap obat-obatan tertentu. Obat-obat tersebut contohnya seperti obat golongan penisilin. Informasi mengenai alergi terhadap obat penting untuk diketahui oleh pasien, dokter dan juga apoteker. Jika pemberian obat golongan penisilin tetap diberikan pada pasien yang alergi terhadap obat golongan penisilin maka dampak buruknya dapat memberikan reaksi alergi yang tidak diinginkan oleh pasien atau bahkan dapat memicu serangan asma.

5.5 Distribusi Keluhan Asma

Dalam satu tahun pemantauan terapi pasien asma yang dilakukan oleh peneliti, total kunjungan ke Poli Paru setiap pasien berbeda-beda. Pada tabel V.5 menunjukkan keluhan yang dirasakan dari 71 pasien selama satu tahun pemantaun terapi.

Tabel V.5 Distribusi Keluhan Pada Pasien Asma Stabil

Keluhan	Jumlah Kunjungan (n=441)	Prosentase (%)
Tanpa Keluhan	243	55,10
Batuk	77	17,46
Batuk + Sesak Napas	61	13,83
Sesak Napas	50	11,34
Nyeri Dada	5	1,13
Batuk + Nyeri Dada	3	0,68
Batuk + Sesak Napas + Nyeri dada	2	0,45

Pada tabel V.5 menunjukkan bahwa 55,10% pasien tidak mengalami atau merasakan keluhan terkait asma. Namun, terdapat 44,90% pasien mengalami keluhan terkait asma seperti batuk, sesak napas, dan nyeri dada. Keluhan yang dirasakan tersebut dapat disebabkan karena beberapa hal seperti infeksi virus, faktor lingkungan, paparan alergen, faktor stress, kecemasan berlebihan dan obesitas (Netter and Machado, 2011).

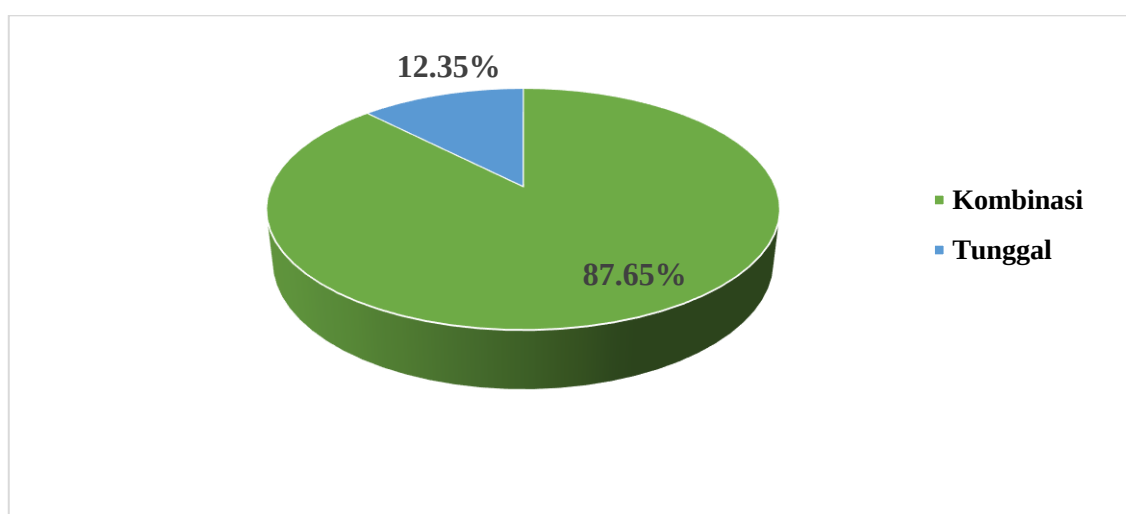
5.6 Profil Obat Golongan Kortikosteroid Pasien Asma Stabil

Terapi pasien asma dengan obat golongan kortikosteroid banyak digunakan disamping penggunaan obat-obat lain seperti bronkodilator, maupun obat lainnya sesuai kebutuhan medis dari pasien. Obat golongan kortikosteroid dipilih sebagai terapi jangka panjang yang paling efektif untuk mengontrol asma pasien. Alasan pemberian obat golongan kortikosteroid yaitu karena adanya inflamasi pada saluran pernapasan sehingga perlu diberikan antiinflamasi sebagai terapi asma (PDPI,2019).

Tabel V.6 dibawah ini menunjukkan profil penggunaan obat kortikosteroid pada 71 pasien rawat jalan di Poli Paru RS Universitas Airlangga Surabaya selama Januari 2019-Desember 2020 dengan pemantauan terapi pasien selama satu tahun.

Tabel V.6 Jenis Kortikosteroid Pada Terapi Pasien Asma Stabil

Kortikosteroid	Jumlah Kunjungan (n=421)	Prosentase (%)
Budesonid-Formoterol inhalasi	353	83,85
Metil Prednisolon oral	29	6,89
Budesonide inhalasi	21	4,99
Flutikason Propionat – Salmaterol inhalasi	16	3,80
Deksametason oral	2	0,47

**Gambar 5.3 Perbandingan Kortikosteroid Bentuk Tunggal dengan Kortikosteroid Bentuk Kombinasi (n=421)**

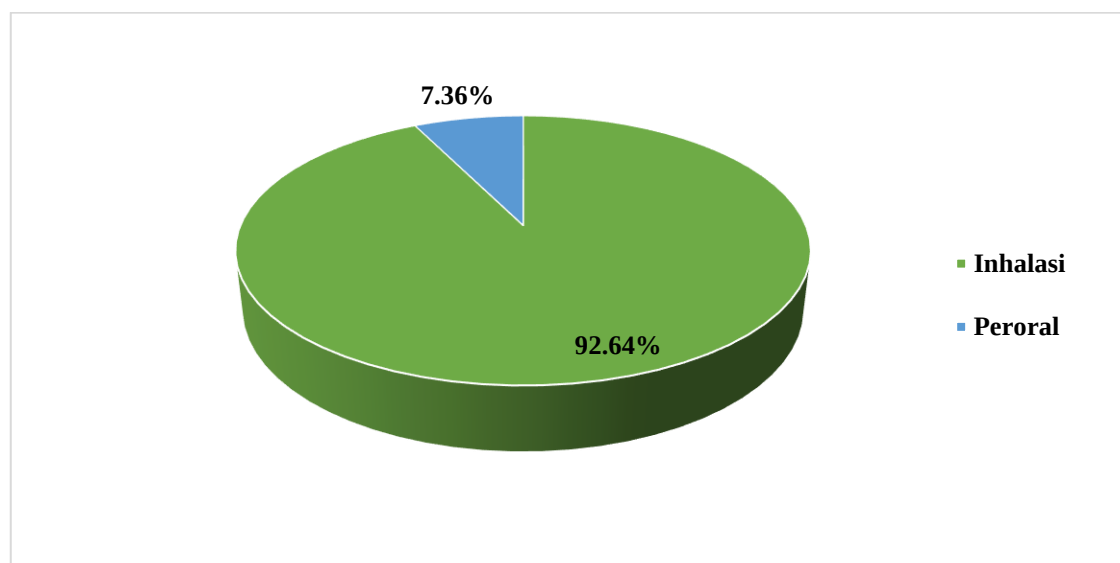
Berdasarkan tabel V.6 selama satu tahun pemantauan terapi, pasien dapat menerima dua sampai tiga jenis kortikosteroid tergantung dari kondisi atau keluhan yang dirasakan oleh pasien. Obat kortikosteroid yang banyak digunakan oleh pasien asma stabil di RS Universitas Airlangga Surabaya adalah bentuk kombinasi kortikosteroid (87,65%) dibandingkan kortikosteroid bentuk tunggal (12,35%). Kombinasi kortikosteroid seperti kombinasi budesonid dengan obat beta-2 agonis yaitu formoterol dalam rute pemberian inhalasi paling banyak digunakan yaitu sebesar (83,85%). Selain itu terdapat kombinasi kortikosteroid lainnya yaitu flutikason propionat dengan salmeterol dalam rute pemberian inhalasi sebesar (3,80%). Beberapa pasien terlihat menerima kortikosteroid bentuk tunggal seperti budesonid dalam rute pemberian inhalasi (4,99%), metil prednisolon dalam rute pemberian peroral (6,89%) dan deksametason dalam rute pemberian peroral (0,47%). Pemberian terapi kombinasi kortikosteroid yang disajikan dalam tabel V.6 dan

gambar 5.3. Pemberian terapi kombinasi kortikosteroid diberikan ketika pasien datang kontrol ke Poli Paru pada waktu yang berbeda.

Terapi kombinasi kortikosteroid dengan beta-2 agonis lebih efektif daripada meningkatkan dosis kortikosteroid. Kombinasi tersebut saat ini telah tersedia dalam satu inhaler. Satu inhaler yang telah mengandung ICS LABA telah terbukti memberikan kemanjuran dalam uji klinis daripada menggunakan ICS dan LABA secara bersamaan melalui inhaler yang terpisah. Berdasarkan penelitian Tamm *et al.*, 2012 secara acak pada 23.000 pasien yang menggunakan ICS LABA menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan resiko rawat inap dan kematian terkait asma. Penambahan LABA dalam penggunaan ICS nampaknya dapat mengurangi remodeling jalan napas (Tamm *et al.*, 2012)

5.7 Rute Pemberian Obat Kortikosteroid

Rute pemberian obat kortikosteroid pada pasien asma stabil yang paling banyak digunakan adalah rute pemberian secara inhalasi dibandingkan rute pemberian secara peroral. Data mengenai rute pemberian obat kortikosteroid disajikan dalam diagram pada gambar 5.3.



Gambar 5.4 Rute Pemberian Obat Kortikosteroid (n=421)

Pada gambar 5.4 menunjukkan bahwa rute yang banyak digunakan oleh pasien asma rawat jalan adalah rute inhalasi. Perhitungan prosentase menggunakan nilai (n=421). Nilai (n=421) didapatkan dari jumlah kunjungan 71 pasien asma ke Poli Paru. Rute peroral dijadikan sebagai tambahan terapi ketika pasien masih merasakan keluhan seperti sesak napas walaupun sudah menggunakan inhalasi. Rute peroral tidak boleh

diberikan dalam jangka panjang karena terdapat kelemahan seperti efek samping sistemik yang cukup besar (Brunton, 2011). Kortikosteroid oral umumnya digunakan 5-7 hari (PDPI, 2019). Sehingga lebih sedikit digunakan dibandingkan dengan rute inhalasi. Rute pemberian inhalasi banyak dipilih untuk terapi pasien karena bekerja secara lokal dan obat akan dihantarkan langsung ke paru sehingga rute pemberian inhalasi disebut sebagai rute paling efektif untuk terapi pencegahan asma dan selain itu keuntungan rute pemberian inhalasi memiliki efek samping sistemik yang lebih kecil (Rees *et al.*, 2010; Golan *et al.*, 2017). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bourdin *et al.*, 2020 menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid oral berhubungan dengan beberapa situasi antara lain: 1) Pemberian inhalasi kortikosteroid tidak dapat mencapai target karena penanganan yang tidak tepat atau target tidak dapat dijangkau 2) Bagian sistemik dalam penyakit ini memainkan peran yang lebih besar dari yang diharapkan (misalnya ketika asma bergantung oral kortikosteroid merupakan gambaran yang jelas dari granulomatosis eosinofilik yang tersembunyi dengan poliangiitis (EGPA) 3) Pasien memiliki respon yang rendah terhadap inhalasi kortikosteroid 4) Pasien mendapatkan manfaat dari efek non-pernapasan (misalnya efek sistem saraf pusat seperti penghilang rasa sakit) dari oral kortikosteroid. Terdapat manfaat positif dari oral kortikosteroid dibandingkan dengan inhalasi kortikosteroid yaitu penekanan T2 dalam mekanisme tambahan (non genomik) pada pasien (Bourdin *et al.*, 2020).

Budesonid-Formoterol dengan bentuk sediaan DPI turbuhaler merupakan bentuk sediaan inhalasi yang banyak digunakan oleh pasien asma rawat jalan. Perlu diperhatikan jika menggunakan DPI turbuhaler pasien perlu menarik nafas dalam dan sekuat mungkin agar aliran turbulen terbentuk dan agar serbuk obat yang halus bergerak melalui *inhalation channel* yaitu tempat degradasi obat. Tujuan ke tempat degradasi obat yaitu agar serbuk halus obat menjadi lebih kecil sehingga menjadi ukuran yang diinginkan (1-5 μm). Ukuran partikel obat 1-5 μm akan langsung terdeposisi dalam bronkiolus (Lorensia *et al.*, 2016). Keuntungan DPI dibandingkan MDI adalah tidak mengandung propelan sehingga obat yang tertinggal di orofaringeal lebih sedikit, tidak memerlukan koordinasi antara menghirup dengan menekan obat dan tidak memerlukan spacer sebagai alat bantu. Keuntungan DPI dibandingkan dengan nebulizer yaitu tidak memerlukan alat mesin untuk mengubah obat bentuk cair menjadi uap (Lorensia and Suryadinata, 2018).

5.8 Dosis dan Frekuensi Penggunaan Obat Kortikosteroid

Pada tabel V.7 disajikan jenis-jenis obat kortikosteroid beserta dosis dan frekuensi yang diterima oleh 71 pasien selama satu tahun pemantauan terapi.

Tabel V. 7 Dosis dan Frekuensi Penggunaan Obat Kortikosteroid (Pionas, 2019; PDPI, 2019; Kemenkes R. I., 2019).

Obat Kortikosteroid	Pemberian terapi		Pustaka		Jumlah Kunjungan (n=421)	Prosentase (%)	Jumlah obat
	Dosis	Frekuensi	Dosis	Frekuensi			
Budesonide-Formoterol	160/4,5 mcg	1 x 1	160/4,5 mcg	2 x 1-2 hirup	19	4,51	353
		1 x 2			1	0,24	
		2 x 1			325	77,20	
		2 x 2			7	1,66	
		3 x 1			1	0,24	
Flutikason Propionat-Salmaterol	250/50 mcg	1 x 1	250/50 mcg	2 X 1 hirup	5	1,19	20
		2 x 1			15	3,56	
Budesonide	250 mcg	-	-	-	21	4,99	69
Deksametason	0,5 mg	3 x 1	0,5- 10 mg		2	0,48	20
Metil prednisolon	16 mg	3 x 1	24-30 mg/hari		2	0,48	319
	8 mg	3 x 1			9	2,14	
	4 mg	1 x 1			1	0,24	
		2 x 1			2	0,47	
		3 x 1			15	3,56	

Perhitungan prosentase menggunakan nilai (n=421). Nilai (n=421) tersebut didapatkan total kunjungan 71 pasien asma ke Poli Paru. Pasien dapat menerima lebih dari satu terapi kortikosteroid sehingga dihitung lebih dari satu. Dalam tabel V.7 juga disajikan banyaknya obat yang diterima oleh 71 pasien selama satu tahun pemantauan. Dari tabel V.7 dapat diketahui mengenai perbandingan dosis dan frekuensi yang diterima oleh pasien asma stabil di Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga dengan dosis dan frekuensi yang direkomendasikan oleh pustaka. Obat yang akan dibahas pertama yaitu

kombinasi budesonid 160 mcg- formoterol 4,5 mcg yang paling banyak diterima oleh pasien. Terdapat pasien 15 pasien (10,95%) yang menerima budesonid-formoterol dengan frekuensi satu kali sehari satu hirup (1x1), 1 pasien (0,73%) menerima obat dengan frekuensi sehari satu kali dua hirup (1x2), 67 pasien (48,90%) menerima obat dengan frekuensi sehari dua kali satu hirup (2x1), 7 pasien (5,11%), 1 pasien (0,73%) menerima obat dengan frekuensi tiga kali sehari satu hirup (3x1). Berdasarkan pustaka untuk kontrol asma frekuensi penggunaan kombinasi budesonid-formoterol 160/4,5 mcg digunakan sehari dua kali satu hirup pada pagi dan sore hari (2x1). Beberapa pasien yang masih mengalami perburukan gejala dapat menggunakannya sehari dua kali dua hirup pagi dan sore hari (2x2). Dosis efektif terendah kombinasi budesonid-formoterol adalah sehari satu kali satu hirup (1x1). Penggunaan kombinasi budesonid-formoterol biasanya dalam waktu 2 minggu akan dilakukan penilaian ulang kondisi pasien (PIONAS, 2020; PDPI, 2019). Kondisi pasien inilah yang dapat membedakan frekuensi penggunaan budesonid-formoterol. Penggunaan kortikosteroid pada pasien asma disarankan untuk menggunakan dosis rendah. Dosis kombinasi budesonid-formoterol adalah 160 mcg. Dosis tersebut masih termasuk dalam kategori dosis rendah menurut PDPI 2019. Sehingga berdasarkan tabel V.7 sebagian besar pasien menerima dosis dan frekuensi yang sudah sesuai dengan pustaka.

Pemberian dosis dan frekuensi flutikason propionat-salmaterol 250/50 mcg terdapat 5 pasien (3,65%) yang menggunakannya sehari satu kali satu hirup (1x1) dan 1 pasien (0,73%) yang menggunakannya sehari dua kali satu hirup (2x1). Jika dilihat pada pustaka dosis dan frekuensi yang digunakan pasien untuk terapi sudah sesuai yaitu sehari satu kali satu hirup (1x1) atau sehari dua kali satu hirup (2x1) (Woodcock *et al.*, 2013; PDPI, 2019). Pemberian deksametason 0,5 mg terdapat 2 pasien (1,46%). Pemberian metil prednisolon 16 mg sehari tiga kali satu tablet sebanyak 2 pasien (1,46%), dosis 8 mg metil prednisolon sehari tiga kali satu tablet sebanyak 8 pasien (5,84%), dosis 4 mg metil prednisolon sehari satu kali satu tablet sebanyak 1 pasien (0,73%), dosis 4 mg pemakaian sehari dua kali sehari satu tablet sebanyak 2 pasien (1,46%), dan dosis 4 mg pemakaian tiga kali sehari sebanyak 12 pasien (8,76%). Dosis yang diberikan dalam penggunaan obat kortikosteroid secara umum sudah sesuai dengan pustaka dan *guideline* Formularium Nasional 2019 dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2019. Dosis dan frekuensi yang bervariasi dipengaruhi oleh kondisi dari pasien.

Pada tabel V.7 menunjukkan jika penggunaan metil prednisolon oral lebih banyak digunakan dibandingkan deksametason oral. Metil prednisolon termasuk dalam kategori *intermediate acting* dengan durasi efek 18-36 jam dan efek mineralokortikoid yang rendah. Deksametason termasuk dalam kategori *long acting* dengan durasi efek 36-54 jam dan tidak ada efek mineralokortikoid. Waktu paruh deksametason (2-5 jam) lebih panjang dibandingkan metil prednisolon dan efek sampingnya lebih banyak karena tidak memiliki efek menurunkan retensi natrium (Williams, 2018).

Pada tabel V.7 disajikan mengenai jumlah obat yang diterima oleh pasien asma selama satu tahun pemantauan terapi. Tujuan melakukan pencatatan mengenai jumlah obat yang diterima pasien adalah untuk mengetahui durasi terapi yang diberikan dan dapat berguna juga dalam hal penyediaan obat di Instalasi Farmasi Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya. Dari data rekam medik dengan pemantauan terapi pasien selama satu tahun didapatkan banyaknya obat budesonid-formoterol 353 inhaler, flutikason propionat-salmaterol 20 inhaler, budesonid nebulizer 69 obat, dexametason 20 tablet dan metil prednisolon 319 tablet.

5.9 Perubahan dan Penambahan Terapi Kortikosteroid

Pada tabel V.8 menunjukkan terdapat beberapa pasien asma di RSUD menerima perubahan terapi kortikosteroid. Setelah dilakukan pemantauan terapi sebanyak 29 pasien mengalami perubahan terapi. Perubahan terapi meliputi berupa perubahan jenis kortikosteroid, frekuensi pemberian, penurunan dosis terapi, dan perubahan bentuk sediaan.

Tabel V.8 Perubahan Terapi Kortikosteroid

Perubahan Jenis Terapi Kortikosteroid			
Terapi awal	Perubahan Terapi	Terapi akhir	[Σ (%)] n=29
Flutikason-Salmaterol	Budesonid-formoterol	Budesonid-formoterol	1 (3,45)
Budesonid Nebulizer	Budesonid-formoterol	Budesonid-formoterol	2 (6,90)
Perubahan Frekuensi Pemberian Terapi Kortikosteroid			
Budesonid-formoterol (2x1)	Budesonid-formoterol (1x1)	Budesonid-formoterol (2x1)	13 (44,83)
Budesonid-formoterol (2x1)	Budesonid-formoterol (2x2)	Budesonid-formoterol (2x1)	4 (13,79)
Budesonid-formoterol (3x1)	Budesonid-formoterol (2x1)	Budesonid-formoterol (2x1)	1 (3,45)
Flutikason-Salmaterol (2x1)	Flutikason-Salmaterol (1x1)	Flutikason-Salmaterol (2x1)	1 (3,45)
Penurunan Dosis Terapi Kortikosteroid			
Metil Prednisolon 8 mg	Metil Prednisolon 4 mg	Inhalasi Budesonid-Formoterol	1 (3,45)
Perubahan Bentuk Sediaan Terapi Kortikosteroid			
Inhalasi Flutikason-Salmaterol	Oral Metil Prednisolon	Inhalasi Flutikason-Salmaterol	1 (3,45)
Oral Deksametason	Inhalasi Budesonid-Formoterol	Inhalasi Budesonid-Formoterol	2 (6,90)
Inhalasi Budesonid-Formoterol	Oral Metil Prednisolon	Inhalasi Budesonid-Formoterol	2 (6,90)
Oral Metil Pednisolon	Inhalasi Budesonid-Formoterol	Inhalasi Budesonid-Formoterol	1 (3,45)

Perubahan jenis kortikosteroid terdapat 2 kelompok. Kelompok 1 pemberian terapi Flutikason propionat-Salmaterol inhalasi diubah menjadi terapi Budesonid-Formoterol inhalasi yang terjadi 1 pasien (3,45%) dan kelompok 2 pemberian terapi Budesonid nebulizer diubah menjadi Budesonid-Formoterol inhalasi yang terjadi pada 2 pasien (6,90%).

Berikut adalah contoh kasus perubahan jenis terapi kortikosteroid. Pada kasus 1 yang dialami pasien Ny. NI yang berusia 50 tahun selama satu tahun pemantauan terapi pasien berkunjung ke Poli Paru sebanyak 5 kali pada saat kunjungan pertama ke Poli Paru pasien menerima obat Flutikason Propionat-Salmaterol dengan rute pemberian inhalasi namun, pada kunjungan selanjutnya pasien menerima penggantian terapi menjadi Budesonide-Formoterol. Terdapat penelitian yang membedakan efektivitas penggunaan antara budesonide-formoterol dengan flutikason propionat-salmaterol. Dalam penelitian tersebut menyebutkan jika penggunaan budesonide-formoterol lebih efektif dalam meningkatkan fungsi paru dibandingkan dengan penggunaan flutikason propionat-salmaterol. Hal ini dibuktikan dengan pengukuran hasil APE pasien. Penggunaan budesonid-formoterol pada pasien dapat membuat asma pasien menjadi lebih terkontrol dan membuat gejala asma menjadi berkurang (Cheng *et al.*, 2020).

Pada kasus 2 pasien Ny. EW yang berusia 48 tahun pada kunjungan pertama ke Poli Paru hanya menerima budesonid tunggal dengan rute inhalasi dan pada kunjungan ke Poli Paru di bulan berikutnya Ny. EW menerima penggantian terapi menjadi budesonid-formoterol dengan rute inhalasi. Terdapat penelitian yang membedakan efektivitas dari penggunaan budesonid-formoterol dengan budesonid tunggal. Dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa terapi kombinasi budesonid-formoterol menghasilkan resiko eksaserbasi asma 16,5% lebih rendah daripada budesonid tunggal (Peters *et al.*, 2016). Pada pedoman GINA juga merekomendasikan menambahkan LABA ke ICS dosis rendah atau sedang (*Global Initiative for Asthma*, 2020). Terkait dengan keamanan, pasien asma yang menerima ICS dengan LABA tidak memiliki resiko kejadian yang serius daripada pasien yang hanya menerima ICS saja (Ye *et al.*, 2017). Resiko kejadian eksaserbasi yang meningkat, maka sebagian pasien yang menerima budesonid tunggal dihentikan penggunaannya. Resiko kematian lebih banyak dialami oleh pasien yang menerima budesonid tunggal dibandingkan dengan kombinasi budesonid-formoterol (Peters *et al.*, 2016). Sehingga penggunaan kombinasi budesonide-formoterol lebih *cost effective* dibandingkan jika menggunakan ICS tunggal.

Selanjutnya, untuk perubahan frekuensi pemberian terapi kortikosteroid dikelompokkan menjadi 4 kelompok. Kelompok 1 terapi awal menerima Budesonid-formoterol (2x1) kemudian dilakukan perubahan pada kunjungan selanjutnya dengan Budesonid-formoterol (1x1). Namun, saat melakukan kunjungan berikutnya pasien menerima terapi Budesonid-formoterol (2x1) seperti saat terapi awal. Kelompok 1 ini

terjadi pada 13 pasien (44,83%). Kelompok 2 terapi awal menerima Budesonid-formoterol (2x1) kemudian dilakukan perubahan pada kunjungan selanjutnya dengan Budesonid-formoterol (2x2). Namun, saat melakukan kunjungan berikutnya pasien menerima terapi Budesonid-formoterol (2x1) seperti saat terapi awal. Kelompok 2 ini terjadi pada 4 pasien (13,79%). Kelompok 3 terapi awal menerima Budesonid-formoterol (3x1) kemudian dilakukan perubahan pada kunjungan selanjutnya dengan Budesonid-formoterol (2x1). Kelompok 3 ini terjadi pada 1 pasien (3,45%). Kelompok 4 terapi awal menerima Flutikason-Salmaterol (2x1) kemudian dilakukan perubahan pada kunjungan selanjutnya dengan Flutikason-Salmaterol (1x1). Namun, saat melakukan kunjungan berikutnya pasien menerima terapi Flutikason-Salmaterol (2x1) seperti saat terapi awal. Kelompok 4 ini terjadi pada 1 pasien (3,45%).

Terdapat penelitian yang menyebutkan jika perbedaan frekuensi pemberian obat disebabkan faktor instrinsik. Faktor instrinsik tersebut berupa kondisi pasien, perbedaan pandangan dokter, dan perbedaan kebiasaan dokter dalam meresepkan obat. Jika frekuensi pemberian obat yang tidak sesuai dengan rekomendasi pustaka dalam arti frekuensi pemberian obat yang rendah dapat menyebabkan dosis obat juga menjadi rendah akibatnya obat tidak MEC (*minimum effective concentration*). Kesalahan frekuensi pemberian obat dapat menyebabkan efek obat kurang efektif untuk mencapai terapi yang diinginkan pasien (Pandiangnan *et al.*, 2017).

Penurunan dosis terapi kortikosteroid yang terjadi pada 1 pasien (3,45%). Terapi awal yang diterima adalah metil prednisolon 8 mg dan pada kunjungan berikutnya menerima metil prednisolon 4 mg. Pemberian kortikosteroid oral disesuaikan dengan tingkat keparahan asma dari pasien. Penambahan kortikosteroid oral dijadikan sebagai alternatif terapi pada pasien yang sering mengalami eksaserbasi (Loureiro *et al.*, 2021). Pengurangan dosis penggunaan kortikosteroid oral biasanya dilakukan secara bertahap dan dalam kondisi pasien dengan asma yang terkontrol dengan baik. Terapi kortikosteroid sistemik diperlukan jika asma memburuk (PIONAS, 2015).

Perubahan bentuk sediaan terapi kortikosteroid pada pasien asma pada umumnya yaitu perubahan dari bentuk sediaan oral menjadi bentuk sediaan inhalasi. Keuntungan penggunaan sediaan inhalasi yaitu memiliki efek maksimal mengirimkan obat ke paru, mula kerja obat cepat, efek lokal yang maksimal dan efek sistemik yang minimal (Williams, 2018). Pada kasus Ny. S dalam satu tahun pemantauan terapi Ny. S

mengunjungi Poli Paru sebanyak tiga kali. Pada kunjungan pertama Ny. S menerima terapi metil prednisolon peroral dan kombinasi budesonid-formoterol inhalasi. Berdasarkan pengamatan melalui data rekam medik Ny. S penambahan pemberian kortikosteroid oral disebabkan karena Ny. S masih mengeluhkan sesak napas walaupun sudah menggunakan kortikosteroid inhalasi. Pada kunjungan kedua dan ketiga Ny. S mendapatkan penggantian terapi menjadi kombinasi budesonid-formoterol inhalasi saja tanpa pemberian kortikosteroid oral. Penggunaan metil prednisolon peroral tidak dianjurkan untuk terapi jangka panjang karena efek sistemik akan sering terjadi pada penggunaan peroral (Barnes, 2010). Pasien dengan asma berat yang tidak merespon dengan kortikosteroid yang diberikan secara inhalasi dosis tinggi dapat diberikan kortikosteroid oral dosis rendah sebagai pengontrol (Suradi *et al.*, 2015). Terdapat kemungkinan beberapa pasien yang menerima bentuk sediaan oral antara lain: 1) tidak tersedianya bentuk inhalasi dan harga sediaan inhalasi relatif mahal 2) penggunaan oral lebih mudah 3) dapat meningkatkan kepatuhan 4) kurangnya edukasi mengenai penggunaan sediaan inhalasi (Craig *et al.*, 2016).

Tabel V.9 Penambahan Terapi Kortikosteroid

Terapi Awal	Terapi Tambahan	[Σ (%)] n=13
Inhalasi Budesonid- Formoterol	Metil Prednisolon	2 (15,38)
Inhalasi Budesonid- Formoterol	Budesonid nebulizer	11 (84,62)

Pada tabel V.9 menunjukkan bahwa sebanyak 13 pasien mendapatkan tambahan terapi kortikosteroid. Tambahan terapi dibutuhkan saat gejala yang dirasakan oleh pasien tidak kunjung membaik. Penggunaan inhalasi budesonid-formoterol dengan tambahan terapi budesonid nebulizer paling banyak diterima oleh pasien (84,62%). Berdasarkan penelitian penambahan terapi budesonid nebulizer pada pasien asma disebabkan karena kondisi pasien saat mengalami serangan asma tidak kunjung membaik dengan penggunaan inhaler (Melani, 2012).

5.10 Terapi Selain Kortikosteroid

Terapi selain kortikosteroid yang disajikan dalam tabel V.10 yang diberikan pada 71 pasien asma. Pemberian terapi selain kortikosteroid disesuaikan dengan keluhan yang dirasakan dan penyakit penyerta dari pasien. Penggunaan obat-obatan untuk mengatasi komorbid biasanya digunakan secara rutin dan dapat digunakan bersamaan dengan kortikosteroid. Sehingga dapat menyebabkan beberapa potensi interaksi obat. Dari 71 pasien asma, pasien dapat menerima lebih dari satu jenis terapi selain kortikosteroid.

Tabel V.10 Terapi Selain Kortikosteroid

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah(n=283)	Prosentase (%)	Total [Σ %]
Opioid	Codein	17	6,00	6,00
Obat Dislipidemia	Statin	7	2,47	2,82
	Xantin Oksidase Inhibitor	1	0,35	
Mukolitik	Asetilsistein	49	17,31	21,55
	Ambroxol	12	4,24	
Antihistamin	Cetirizine	32	11,31	15,90
	Loratadin	10	3,53	
	CTM	3	1,06	
Analgesik/ NSAID	Meloxicam	3	1,06	7,77
	Parasetamol	7	2,47	
	Aspirin	5	1,77	
	Metampiron	2	0,71	
	Asam Mefenamat	4	1,41	
	Na-Diklofenak	1	0,35	
Obat Jantung/ Anti hipertensi	Ace Inhibitor	3	1,06	9,89
	Beta Bloker	4	1,41	
	CCB	11	3,89	
	ARB	6	2,12	
	Diuretik	3	1,06	
	ISDN	1	0,35	

Lanjutan Tabel V.10 Terapi Selain Kortikosteroid

Golongan Obat	Jenis Obat	Jumlah (n=283)	Prosentase (%)	Total [Σ (%)]
Obat Pilek	Dekongestan	32	11,31	11,31
Obat Anti diabetes	Biguanida	1	0,35	1,41
	Sulfonilurea	2	0,71	
	Alfa glukosidase	1	0,35	
	Insulin	2	0,71	
Antibiotik	Azitromisin	11	3,89	7,07
	Cefixim	6	2,12	
	Amoxicillin	2	0,71	
	Metronidazole	1	0,35	
Vitamin dan Suplemen	Vitamin B12	4	1,41	13,77
	Vitamin B1	1	0,35	
	Vitamin B kompleks	17	6,00	
	Vitamin C	6	2,12	
	Curcuma	4	1,41	
	Glukosamin	2	0,71	
	Asam Folat	2	0,71	
	Tablet Tambah Darah	3	1,06	
Obat Saluran Cerna	Antasida	1	0,35	1,76
	H-2 reseptor antagonis	1	0,35	
	PPI	3	1,06	

Terapi selain kortikosteroid yang banyak di terima oleh pasien asma adalah obat golongan mukolitik yaitu asetilsistein dan ambroxol (21,55%). Obat mukolitik digunakan oleh pasien asma untuk meringankan gejala sesak napas dan serangan asma yang hebat karena adanya sumbatan lendir yang kental dan tidak dapat dikeluarkan (Astuti *et al.*, 2018). Hipersekresi mukus merupakan gambaran klinis penyakit pernapasan berat seperti

asma dan PPOK. Sehingga diperlukan obat mukolitik yang memiliki kemampuan dalam meningkatkan mengeluarkan dahak dan menurunkan hipersekresi mukus. Secara umum kortikosteroid memiliki efek terbatas dalam menurunkan hipersekresi mukus sehingga jika kortikosteroid digunakan bersama dengan obat mukolitik maka dapat meningkatkan efek dalam menurunkan hipersekresi mukus (Balsamo *et al.*, 2010).

Terapi selain kortikosteroid terbanyak kedua adalah anti histamin (15,90%). Histamin berperan dalam obstruksi saluran pernapasan melalui kontraksi otot polos, sekresi bronkus dan edema mukosa saluran pernapasan. Namun, terdapat uji klinik yang menyebutkan bahwa penggunaan anti histamin (antagonis reseptor H1) sebagai pengobatan untuk asma tidak berhasil (Yamauchi and Ogasawara, 2019). Sehingga penggunaan anti histamin dalam pengobatan asma menjadi tidak efektif. Setelah melakukan pemantauan melalui data rekam medik 30 pasien yang menerima anti histamin. Selama satu tahun pemantauan terapi satu pasien dapat menerima lebih dari satu anhistamin. Pemberian anti hitamin tidak digunakan untuk terapi asma melainkan untuk meredakan gejala alergi yang dirasakan oleh pasien seperti kulit kemerahan dan terasa gatal (dialami oleh 1 pasien), pilek (dialami oleh 12 pasien), dan gatal pada tenggorokan (dialami oleh 1 pasien). Namun, terdapat 16 pasien tidak tercatat dalam rekam medik alasan mengenai pemberian anti histamin.

Terapi selain kortikosteroid terbanyak ketiga adalah pemberian antibiotik (14,49%). Terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa pemberian antibiotik terkadang digunakan sebagai regimen tambahan pengobatan eksaserbasi asma karena infeksi bakteri dianggap bertanggung jawab atas sebagian kecil eksaserbasi. Gejala infeksi bakteri adalah sesak di dada, demam dan batuk dengan dahak yang berubah warna. Infeksi bakteri memerlukan konfirmasi tes laboratorium seperti tes darah (Normansell *et al.*, 2018).

5.11 Masalah Terkait Obat (*Drug Related Problem*)

Masalah terkait obat pada pasien asma stabil yang menerima terapi obat golongan kortikosteroid pada penelitian ini antara lain interaksi obat dan efek samping potensial yang dapat terjadi pada pasien. Efek samping obat yang dapat dilihat dalam penelitian ini adalah efek samping potensial atau efek samping yang diduga berpotensi dapat terjadi pada pasien akibat penggunaan obat kortikosteroid untuk terapi asma. Berbagai efek samping potensial yang dapat terjadi pada terapi 71 pasien dalam penelitian ini telah disajikan dalam tabel V.11.

Tabel V.11 Efek Samping Potensial Obat Kortikosteroid (Ye *et al.*, 2017; Brayfield, 2014; Medline, 2021).

Terapi Obat Kortikosteroid	Efek Samping Potensial
Budesonid-Formoterol	Kandidiasis oral (infeksi jamur pada mulut), batuk saat menghirup, suara serak, iritasi tenggorokan.
Flutikson Propionat-Salmaterol	Sakit kepala, hidung tersumbat, suara serak, sakit gigi, sakit tenggorokan, bercak putih pada mulut, demam, dan infeksi telinga.
Budesonid	Sakit tenggorokan, diare, hidung tersumbat, sakit perut, sulit tidur, sakit leher, dan infeksi telinga. Bintik putih dimulut, ruam, gatal, suara serak, kesulitan bernapas, mengi, batuk.
Metil Prednisolon	Sakit perut, iritasi perut, muntah, pusing, gelisah, insomnia dan jerawat. Efek samping serius yang terjadi ruam kulit, wajah bengkak (<i>moon face</i>), kelemahan otot, infeksi yang berlangsung lama, dan masalah penglihatan.
Deksametason	Muntah, sakit kepala, insomnia, kegelisahan, jerawat, periode menstruasi menjadi tidak teratur, dan mudah memar. Efek samping seriusnya yaitu ruam kulit, wajah bengkak, kelemahan otot, masalah penglihatan dan infeksi yang berlangsung lama.

Pada tabel V.11 merupakan efek samping potensial yang dapat terjadi pada pasien. Data rekam medik pasien tidak menunjukkan bahwa pasien mengalami efek samping setelah penggunaan kortikosteroid. Sehingga dalam penelitian ini hanya mencantumkan efek samping yang berpotensi dapat terjadi setelah penggunaan kortikosteroid. Informasi mengenai data efek samping sangat penting di sampaikan oleh apoteker ke pasien. Agar pasien mengetahui tindakan apa saja yang harus dilakukan jika efek samping tersebut terjadi. Penggunaan inhalasi paling banyak digunakan, efek samping potensial dari penggunaan kortikosteroid inhalasi adalah kandidiasis oral (infeksi jamur pada mulut). Pencegahan agar efek samping infeksi jamur pada mulut tidak terjadi adalah dengan

menyarankan agar setelah penggunaan inhalasi kortikosteroid pasien berkumur dengan menggunakan air (*Oxford Health Plans LLC*, 2012).

5.12 Interaksi Obat Potensial Pada Terapi Pasien Asma

Identifikasi interaksi obat yang mungkin dapat terjadi dalam penelitian ini adalah interaksi obat potensial, yang telah disajikan dalam tabel V.12. Interaksi obat dapat terjadi karena penggunaan kombinasi kortikosteroid dengan obat lain yang diterima pasien dalam terapinya. Kombinasi atau penggunaan obat lain tersebut dapat berdampak pada asma yang diderita pasien atau penyakit komorbid pasien.

Tabel V.12 Interaksi Obat Potensial (Baxter, 2010).

Golongan obat yang berinteraksi	Interaksi Potensi	Jumlah yang Berpotensi terjadi n=29 (%)
Oral Kortikosteroid+Beta-2 Agonis	Jika digunakan bersamaan akan menyebabkan terjadinya hipokalemia.	6 (20,69)
Oral Kortikosteroid+Antasida	Absorpsi prednison dan prednisolon dapat berkurang karena digunakan bersama dengan aluminium/magnesium hidroksida dosis besar, jika antasida menggunakan dosis kecil nampaknya tidak terjadi interaksi. Absorpsi deksametason dapat berkurang karena adanya magnesium trisilikat.	1 (3,45)

Lanjutan Tabel V.12 Interaksi Obat Potensial (Baxter, 2010).

Golongan obat yang berinteraksi	Interaksi Potensi	Jumlah yang Berpotensi terjadi n=29 (%)
Oral Kortikosteroid+Diuretik	Jika digunakan bersama kortikosteroid akan memberikan efek yang berlawanan. Penggunaan diuretik dengan kortikosteroid juga dapat meningkatkan resiko hipokalemia.	3 (10,34)
Oral Kortikosteroid+H-2 reseptor antagonis	Dapat menurunkan laju metabolisme kortikosteroid metilprednisolon.	1 (3,45)
Oral Kortikosteroid+NSAID (aspirin, parasetamol, meloxicam)	Penggunaan secara bersamaan kortikosteroid dengan NSAID akan meningkatkan resiko pendarahan gastrointerstinal dan ulserasi	15 (51,72)
Oral Kortikosteroid+Antidiabetes (metformin, sulfonilurea)	Kortikosteroid menyebabkan Hiperglikemik.	3 (10,34)

Berdasarkan tabel V.12 diketahui bahwa terdapat beberapa interaksi obat kortikosteroid dengan obat lain yang diterima oleh pasien. Interaksi obat kortikosteroid dengan obat lain yang banyak diterima oleh pasien adalah penggunaan oral kortikosteroid dengan NSAID (aspirin, parasetamol dan meloxicam). Penggunaan oral kortikosteroid dosis sedang hingga tinggi dikaitkan dengan peningkatan resiko pendarahan ulkus peptikum. Kortikosteroid oral dosis rendah (metil prednisolon < 4 mg/ hari) memiliki resiko kecil pendarahan gastrointestinal. Penyebab pendarahan ulkus peptikum bisa terjadi salah satunya karena penggunaan NSAID. Hasil penelitian preklinik menunjukkan penggunaan kortikosteroid (deksametason) dengan COX-1 inhibitor menyebabkan terjadinya pendarahan pada mukosa lambung (Tseng *et al.*, 2015). Kadar salisilat serum

dapat dikurangi oleh adanya kortikosteroid. Kortikosteroid dapat meningkatkan metabolisme salisilat (Baxter, 2010)

Selanjutnya interaksi obat terbanyak kedua adalah penggunaan kombinasi oral kortikosteroid dengan beta-2 agonis yang dapat berpotensi menimbulkan efek samping hipokalemia. Hipokalemia didefinisikan kadar kalium serum kurang dari 3,5 mmol/L (George *et al.*, 2017). Beta-2 agonis terutama pemberian oral telah terbukti menurunkan kadar kalium serum melalui perpindahan kalium ke dalam sel karena efek pada Na/K-ATPase yang terikat membran, yang berpotensi menyebabkan hipokalemia (Hsu and Bajaj, 2020). Kortikosteroid memberikan efek hipokalemia dengan mekanisme perpindahan kalium dari kompartemen ekstraseluler ke dalam sel (George *et al.*, 2017). Sehingga diperlukan pemantauan kadar kalium serum secara teratur dapat mencegah terjadinya hipokalemia.

Mekanisme hiperglikemia penggunaan kortikosteroid yaitu meningkatkan resistensi insulin dengan peningkatan produksi glukosa dan penghambatan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Kortikosteroid meningkatkan produksi glukosa endogen dan peningkatan glukoneogenesis (Perez *et al.*, 2015). Metformin digunakan untuk memperbaiki hiperinsulinemia, mengurangi lipotoksitas dengan memperlambat oksidasi asam lemak di jaringan adiposa serta meningkatkan produksi insulin perifer (Wu *et al.*, 2019). Penggunaan kortikosteroid dengan metformin memberikan efek antagonis sehingga efek hiperglikemia penggunaan kortikosteroid dapat menyebabkan efek obat anti diabetes menjadi turun dan jika digunakan oleh lansia dapat menyebabkan hiperglikemia persisten yang memicu keadaan hiperosmolar. Selain itu, peningkatan glukosa serum akan berhubungan dengan proses inflamasi akut dan disfungsi endotel pada pasien diabetes. Sehingga jika penggunaan kortikosteroid secara bersamaan dengan anti diabetes perlu dilakukan penurunan dosis kortikosteroid (atau menggunakan kortikosteroid oral dosis rendah) dan menyarankan pasien untuk menjaga kadar gula darah dan merubah pola hidup mereka dengan mengurangi konsumsi gula yang berlebihan (Perez *et al.*, 2015).

Oral kortikosteroid dapat menyebabkan resiko hipertensi melalui mekanisme stimulasi berlebihan dari reseptor mineralokortikoid yang mengakibatkan retensi natrium di ginjal. Pada penelitian ini deksametason oral tidak memiliki efek mineralokortikoid sedangkan untuk metil prednisolon oral memiliki efek mineralokortikoid sebesar 0,25.

Sehingga pemberian oral kortikosteroid seperti metil prednisolon dapat menyebabkan peningkatan retensi natrium dan air. Retensi cairan yang diinduksi oleh kortikosteroid dapat cukup parah menyebabkan hipertensi. akibatnya dapat terjadi hipovolemia. Hipovolemia mengakibatkan curah jantung meningkat dan akhirnya akan meningkatkan tekanan darah (Imaizumi *et al.*, 2021). Diuretik merupakan obat antihipertensi yang cukup sering di resepkan. Dalam studi meta analisis penggunaan diuretik dosis rendah menunjukkan keunggulan dibandingkan anti hipertensi lainnya. Sehingga jika digunakan bersama kortikosteroid akan memberikan efek yang berlawanan (Roush and Sica, 2016). Penggunaan diuretik dengan kortikosteroid juga dapat meningkatkan resiko hipokalemia (Baxter, 2010).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Poli Paru Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya dapat dilihat bahwa pasien asma stabil menerima banyak variasi obat golongan kortikosteroid. Selain jenis obat yang diterima pasien asma bervariasi, dosis, rute pemberian dan frekuensi pemberian yang diterima oleh setiap pasien asma stabil berbeda-beda, semua hal tersebut tergantung dari kondisi pasien.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak lengkapnya data pasien terkait data klinis, data laboratorium pemeriksaan fungsi paru (data spirometri) serta informasi mengenai efek samping penggunaan obat karena tidak tercantumnya dalam data rekam medik pasien. Tidak adanya data pemeriksaan spirometri maka peneliti tidak dapat menentukan tingkat keparahan asma dari pasien. Beberapa pasien saat melakukan kontrol ke Poli Paru terkadang tidak dilakukan pemeriksaan fisik mengenai tekanan darah, RR, dan Nadi. Sehingga data pemeriksaan fisik dalam rekam medik pasien banyak yang kosong. Penelitian ini dilakukan hanya mengambil data dari rekam medik saja dan tidak melakukan survei secara langsung dengan mendatangi pasien maka peneliti sulit menyimpulkan mengenai status kontrol asma pasien (terkontrol penuh atau sebagian atau tidak terkontrol) dan sulit menyimpulkan jumlah pasien yang mengalami efek samping dari penggunaan obat kortikosteroid karena tidak tercantumnya keluhan setelah menggunakan kortikosteroid dalam rekam medik kesehatan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Jenis obat kortikosteroid yang banyak digunakan untuk terapi pada pasien asma stabil adalah bentuk kombinasi kortikosteroid dengan beta-2 agonis yaitu budesonid dan formoterol dengan dosis 160 mcg/4,5 mcg rute inhalasi dalam bentuk sediaan DPI (*Dry Powder Inhaler*) atau nebulizer dengan frekuensi pemberian sehari dua kali satu hirup (2x1).
2. Adanya masalah terkait obat (*Drug Related Problems*) seperti interaksi obat potensial antara penggunaan kortikosteroid dengan beta-2 agonis, antasida, diuretik, H-2 reseptor antagonis, NSAID (aspirin, parasetamol, meloxicam) dan anti diabetes (metformin dan sulfonil urea).

6.2 Saran

1. Dalam rekam medik pasien sebaiknya dilakukan pencatatan dengan lengkap seperti data pemeriksaan fisik pasien, data pemeriksaan fungsi paru (data spirometri) serta efek samping aktual penggunaan kortikosteroid sehingga dapat memberikan informasi yang berguna, tepat dan bermanfaat dalam penggunaan obat kortikosteroid.
2. Dengan mengetahui penyebab asma, faktor resiko asma, jenis-jenis obat untuk terapi asma, interaksi obat serta efek samping obat maka diperlukan peran farmasis dalam memberikan edukasi dan informasi kepada pasien demi mencapai pengobatan yang optimal.
3. Adanya interaksi obat kortikosteroid dengan beta-2 agonis yang menyebabkan hipokalemia, maka dapat dilakukan pemeriksaan kalium kepada pasien asma.
4. Adanya efek samping hiperglikemia dan hipertensi karena penggunaan kortikosteroid, maka dapat dilakukan pemeriksaan kadar gula darah dan tekanan darah pasien asma.
5. Saran untuk penelitian berikutnya yaitu dapat meneliti mengenai status kontrol asma, tingkat keparahan asma serta efek samping aktual penggunaan kortikosteroid.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajimura, Chanelle M., Jagan, N., Morrow, Lee E., and Malesker, Mark A., 2018. Drug Interactions With Oral Inhaled Medications. *Journal of Pharmacy Technology*, 34(6), pp. 273-280.
- Akinbami, L. J., Moorman, J. E., Bailey, C., Zahran, H. S., King, M., Johnson, C. A., and Liu, X., 2012. Trends in asthma prevalence, health care use and mortality in the United States, 2001-2010. NCHS data brief, no 94. Hyattsville, MD: *National Center for Health Statistics*. 94, pp. 1–8.
- Amar, Niranjana J., Moss, Mark H., Kerwin, Edward M., Li, J., and Small, Calvin J., 2016. Safety and efficacy of beclomethasone dipropionate delivered by breath-actuated or metered-dose inhaler for persistent asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*, 37(5), pp. 359-369.
- Astuti, W. I., Hapsari, W. S., Lutfiyati, H., 2018. Gambaran Penggunaan Obat dan Tingkat Kontrol Asma Pada Pasien Asma Dewasa Rawat Jalan di BKPM Magelang Periode Februari-Maret 2016. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 6(1), pp. 31-36.
- Balsamo, R., Lanata, L., and Egan C. G., 2010. Mucoactive Drugs. *Europe Respiratory Review*, 19(116), pp. 127-133.
- Barnes, Peter J., 2010. Review Inhaled Corticosteroids. *Journal Pharmaceuticals*, 3, pp. 514-540.
- Baxter, K., 2010. *Stockley's Drug Interactions*. 9th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Beachey, W., 2013. *Respiratory Care Anatomy and Physiology Foundation for Clinical Practice*, 3th ed. Bismark North Dakota: Elsevier Inc.
- Bourdin, A., Adcock, I., Berger, P., Bonniaud, P., Chanson, P., Chenivesse, P., Blic, J. D., Deschildre, A., Devillier, P., Devouassoux, G., Didier, A., Garcia, G., Magnan, A., Martinat, Y., Perez, T., Roche, N., Taillé, C., Val, P., Chanez, P., 2020. How Can We Minimise The Use of Regular Oral Corticosteroids in Asthma?. *European Respiratory Review*, 29, pp. 1-15.
- Brayfield, A., 2014. *Martindale The Complete Drug References*. 38th ed. London: Pharmaceutical Press.
- British National Formulary 80 (BNF 80)., 2020. *Medicines Information Services British National Formulary*. London: Royal Pharmaceutical Society
- Brunton, L.L., 2011. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Chalik, R., 2016. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Jakarta : Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Cheng, S. L., Ho, M. L., Li, Y. F., Wang, H. C., Hsu, J. Y., Liu, S. F., Huang, S. M., Lee, C. H., Lin, C. H., Hang, L. W., Liu, Y. C., Yang, K. Y., Wang, J. H., 2020. Budesonide/Formoterol Anti-Inflammatory Reliever and Maintenance or Fluticasone Propionate/ Salmeterol Plus As-Needed, Short-Acting β_2 Agonist:

- Real-World Effectiveness in Patients without Optimally Controlled asThma (REACT) Study. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, pp. 5441-5450.
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., and Morley, P. C., 2012. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management*. 3thed. USA: McGraw-Hill Medical.
- Clark, M. V., 2011. *Asthma A Clinician's Guide*. Canada: Jones & Bartlett Learning.
- Colombo, D., Zagni, E., Ferri, F., and Canonica, G.M., 2019. Gender Differences in Asthma Perception and its Impact on Quality of Life: A Post Hoc Analysis of The PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair in Management of Asthma) Study. *Allergy, Asthma Clinical Immunology*, 15(65), pp.1-10.
- Cooper, V., Metcalf, L., Versnel, J., Upton, J., Walker, S., and Home, R., 2015. Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. *Nature Partner Journals*, pp. 1-6.
- Craig, S., Tuszynski, M., and Armstrong, D., 2016. It is Time To Stop Prescribing Oral Salbutamol. *Australian Family Physician*, 45(4), pp. 245-247.
- Davoodi, P., Mahesh, P. A., Holla, A.D., and Ramachandra, N. B., 2015. Family History and The Risk For Adult Onset Asthma. *Indian Journal of Medical Research*, 141(3), pp. 361-363.
- Departemen Kesehatan R.I., 2008. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1023/MENKES/SK/XI/2008 tentang Pedoman Pengendalian Penyakit Asma. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan R.I.
- Drugbank, 2021. Ciclesonide. Diakses dari <https://go.drugbank.com/drugs/DB01410>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Drugbank, 2021. Fluticasone. Diakses dari <https://go.drugbank.com/drugs/DB13867>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Drugbank., 2021. Methyl Prednisolone. Diakses dari <https://go.drugbank.com/drugs/DB00959>, Pada tanggal 22 Januari 2021.
- Drugbank, 2021. Mometasone Furoate. Diakses dari <https://go.drugbank.com/drugs/DB14512>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Eichenberger, P. M., Lampert, M. L., Kahmann, I.V., and Hersberger, K.E., 2010. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Pharm World Science, Volume 32*, pp. 363-372.
- Elseviers, M., Wettermark, B., and Almarsdottir, B.M., 2016. *Drug Utilization Research Methods and Applications*. 1 Ed. USA: John Wiley & Sons, Ltd.
- Fadzila, W., Bayhakki dan Indriati, G., 2018. Hubungan Keteraturan Penggunaan Inhaler Terhadap Hasil Asthma Control Test (ACT) Pada Penderita Asma. *JOM FKp*, 5(2), pp. 831-839.
- Fitriani, N., Permana, A., dan Diningrum, A., 2018. Rasionalitas Penggunaan

- Kortikosteroid pada Terapi Asma Bronkial di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang. *Syifa' Medika*, Vol. 9. No. 1. 16-24.
- Gabryiella, C. S., and Ringo, V. S., 2019. Kepatuhan Penggunaan Obat Inhalasi Kombinasi Kortikosteroid dan Beta-2 Agonis Pada Pasien Asma Rawat Jalan Di Rumah Sakit "X" Periode Januari 2018-Maret 2018. *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal*, 4(2), pp.75-80.
- Gardenhire, D. S., 2020. *Rau's Respiratory Care Pharmacology 10 Ed.* Missouri: Elsevier.
- Gauvreau, G.M., El-gammal, A.I., and O'Byrne, P., 2015. Allergen-Induced Airway Responses, *Europe Respiratory Journal*, 46, pp. 819-831.
- George, M., Joseph, L., Sujith, Georson, G., Johncy, O., and K.,Shyalu, 2017. Effect of Corticosteroids on Serum Potassium Levels in Patients with Obstructive Airway Disorders. *International Journal of Health Science and Research*, 7(4), pp. 429-432.
- Golan, D. E., Armstrong, E. J., and Armstrong, A. W., 2017. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy 4 ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Global Initiative for Asthma (GINA)., 2020. Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). Global Initiative for Asthma.
- Hahn, D. L. and Webley, W.C., 2017. Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on Chlamydia pneumoniae and macrolides. *Respiratory Research*, pp. 1-12.
- Hamzavi, M., 2010. Combination Therapy with Budesonide and Formoterol in Single Inhaler of Asthma. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 2, pp. 99-119.
- Hsu, E., and Bajaj, T., 2020. Beta 2 Agonists. Diakses dari [Beta 2 Agonists - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#). Pada tanggal 06 Juli 2021.
- Imaizumi, T., Nakatochi, M., Fujita, Y., Yamamoto, R., Watanabe, K., Maekawa, M., Yamawaka, T., Katsuno, T., and Maruyuma, S., 2021. Glucocorticoid Treatment is Associated with ICU-acquired Hypernatremia: a nested case-control study. *Clinical and Experimental Nephrology*, 25, pp. 131-139.
- Irmawartini, N., 2017. *Metodologi Penelitian*. Edisi Tahun 2017. Jakarta: Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Kankaanranta, H., Tuomisto, L. E., and Ilmarinen, P., 2017. Age-Specific Incidence of New Asthma Diagnoses in Finland. *Journal Allergy Immunology Practice*, 5(1), pp. 189-191e3.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J., 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Katzung, B. G., 2018. *Basic and Clinical Pharmacology*. 14th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc
- Kementerian Perencanaan Pembangunan Nasional, 2019. Transisi Demografi dan Epidemiologi: Permintaan Pelayanan Kesehatan di Indonesia. Jakarta Pusat: Direktorat Kesehatan dan Gizi Masyarakat.

- Kementerian Kesehatan R.I., 2020. *Farmakope Indonesia. Edisi VI*. Jakarta: Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Keputusan Menteri Kesehatan R.I., 2019. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/813/2019 tentang Formularium Nasional. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Kung, Y. M., Tsai, P. Y., Chang, Y. H., Wang, Y. K., Hsieh, M. S., Hung, C. H., and Kuo, C. H., 2019. Allergic Rhinitis is a Risk factor of Gastro-esophageal Reflux Disease Regardless of The Presence of Asthma. *Nature Research Scientific Report*, 9, pp. 1-8.
- Lekshmi, L., Anithalekshmi, M.R., Abraham, L., Nair, M.M., Aniyan, N., Nair, N.M., Varghese, R., and Abraham, S., 2015. Oral Candidiasis - Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 4(6), pp. 409 - 417.
- Loureiro, C. C., Ferreira, M. B., Ferreira, J., Lima, R., Marques, J., Sokolova, A., Tonin, F. S., Ramos, F. D., 2021. Reducing Oral Corticosteroids in Severe Asthma (ROSA Project): A Nationwide Portuguese Consensus. *Journal Pulmonology*, 27, pp. 313-327.
- Lorensia, A., Queljoe, D. D., Karina, B. L., Heru, A., 2016. Studi Kelengkapan Penjelasan Cara Penggunaan Sediaan Controller Inhaler (Kombinasi Kortikosteroid dengan Beta-2 Agonis) Jenis Diskus dan Turbuhaler oleh Apoteker di Apotek. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(2), pp. 137-146.
- Lorensia, A., Suryadinata, R. V., 2018. *Panduan Lengkap Penggunaan Macam-Macam Alat Inhaler Pada Gangguan Pernapasan*. Surabaya: M-Brothers Indonesia Publisher.
- Lunback, B., Backman, H., Lotvall, J., and Ronmark, E., 2015. Is Asthma Prevalence Still Increasing ?. *Expert Review of Respiratory Medicine*, pp 1-13.
- Lutfiyati, H., Ikawati, Z., Wiedyaningsih, C., 2015. Efek Samping Penggunaan Terapi Oral Pada Pasien Asma. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 1(1), pp.21-28.
- Martini, F. H., Nath, J. L., and Bartholomew, E. F., 2012. *Fundamentals of Anatomy and Physiology, 9th Ed.* San Fransisco: Pearson Benjamin Cummings.
- McEvoy, G. K., and Snow, E. K., 2011. *AHFS Drug Information*. Bathesda Mayland: American Society of Health System Pharmacist, Inc.
- Medlineplus, 2021. Beclomethasone Oral Inhalation. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a681050.html>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Medlineplus, 2021. Budesonide Oral Inhalation. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a699056.html>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Medlineplus, 2021. Dexamethasone. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682792.html> pada tanggal 25 Februari 2021.

- Medlineplus, 2021. Fluticasone Oral Inhalation. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601056.html>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Medlineplus, 2021. Methylprednisolone. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682795.html> pada tanggal 26 Februari 2021.
- Medlineplus, 2021. Mometasone Oral Inhalation. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a608035.html>, pada tanggal 22 Januari 2021.
- Medlineplus, 2021. Prednisone. Diakses dari <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601102.html> pada tanggal 25 Februari 2021.
- Medscape, 2021. Fluticasone Inhaled and salmeterol. Diakses dari <https://reference.medscape.com/drug/advair-diskus-salmeterol-fluticasone-inhaled-343448>, pada tanggal 29 Januari 2021.
- Medscape, 2021. Formoterol and Budesonid Inhaled. Diakses dari <https://reference.medscape.com/drug/symbicort-formoterol-budesonide-inhaled-343429>, pada tanggal 27 Januari 2021.
- Melani, A. S., 2012. Nebulized Corticosteroids in Asthma and COPD. An Italian Appraisal. *Respiratory Care*, 57(7), pp. 1161-1174.
- Mes, A.M., Katzer, C.B., Chan, A.H.Y., Wileman, V., Taylor, S.J.C., and Horne, R., 2018. Pharmacist and Medication Adherence in Asthma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Europe Respiratory Journal*, 52. pp 1-10.
- Natakusumawati, G., Musawaris, R. F., dan Yanti, S. N., 2017. Hubungan Kepatuhan Terapi Kortikosteroid Inhalasi dengan Derajat Obstruksi Saluran Napas Pasien Asma Bronkial Persisten. *Artikel Penelitian*, 5(2), pp. 78-84.
- Netter, F. H., and Machado, C.A.G., 2011. *The Netter Collection OF Medical Illustrations: Respiratory System*. 2nded. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Normansell, R., Sayer, B., Waterson, S., Dennett, E. J., Del Forno, M., and Dunleavy, A., 2018. Antibiotics For Exacerbations of Asthma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. pp. 1-3.
- Oray, M., Abusamra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H., and Foster, C. S., 2016. Long-term Side Effect of Glucorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety Journal*.
- Oxford Health Plans L.L.C., 2012. *Understanding Asthma Oxford Self Help Guide*. United Health Care Oxford.
- Palmu, H. H., Ikaheimo, T. M., Laatikainen, T., Jousilahti, P., Jaakkola, M. S., Jaakkola, J. J. K., 2018. Cold Weather Increases Respiratory Symptoms and Functional Disability Especially Among Patients with Asthma and Allergic Rhinitis. *Nature Research Scientific Reports*, 8, pp. 1-8.
- Pandiangan, C. P., Carolia, N., Suwandi, J. F., Tarigan, A., 2017. Correlation Drug Related Problems (DRPs) Dosage Category of Anti-Hypertension Drug with Blood

- Pressure Conditions at Interna Polyclinic of Jendral Ahmad Yani Hospital Metro 2014. *Journal Argromed Unila*, 4(2), pp 293-300.
- Pandya, D., Puttanna, A., and Balagopal, V., 2014. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 8, (Suppl 1: M2), pp. 59-65.
- Patel, M., Pilcer, J., Pritchard, A., Perrin, K., Travers, J., Shaw, D., Halt, S., Harwood, M., Black, P., Weatherall, M., and Beasley, R., 2013. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 1, pp. 32-42.
- Perez, H. E.T., Flores, D. L. Q., Gutierrez, R. R., Gonzalez, J. G. G., and Pena, A. L. T., 2015. Steroid Hyperglycemia: Prevalence, Early Detection and Therapeutic Recommendations: A Narrative Review. *World Journal of Diabetes*, 6(8), pp. 1073-1081.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), 2019. *Pedoman diagnosis dan Penatalaksanaan Asma di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Peters, S. P., Bleecker, E. R., Canonica, G. W., Park, Y. B., Ramirez, R., Hollis, S., Fjallbrant, H., Jorup, C., and Martin, U. J., 2016. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *The new england journal of medicine*, 375 (9), pp. 850-860.
- Pharmaceutical Care Network Europe Association (PCNE), 2019. Classification for Drug Related Problems V 9.0. *Pharmaceutical Care Research and Practice*
- Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS), 2020. Symbicort Turbuhaler 160/4.5 mcg/dose. Diakses dari <http://pionas.pom.go.id>, pada tanggal 10 Juli 2021.
- Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS), 2015. Beclometason dipropionat. Diakses dari <http://pionas.pom.go.id/monografi/beklometason-dipropionat>, pada tanggal 28 Januari 2021.
- Pusat Informasi Obat Nasional (PIONAS), 2015. Kortikosteroid. Diakses dari <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-3-sistem-saluran-napas-0/32-kortikosteroid#:~:text=Dosis%3A,200%20mcg%20%20kali%20sehari>, pada tanggal 14 Februari 2021.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan R.I., 2019. Infodatin Penderita Asma di Indonesia. Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rahajoe, N., Kartasasmita, C. B., Supriyatno, B., dan Setyanto, D.B., 2016. *Pedoman Nasional Asma Anak. 2 ed.* Jakarta: UKK Respirologi Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Ramadan, A. A., Gaffin, J. M., Israel, E., and Phipatanakul, W., 2019. Asthma and Corticosteroid Responses in Childhood and Adult Asthma. *Clin Chest Med*, 40 (1), p. 163-177.
- Riyanto, S., dan Hatmawan, A. A., 2020. *Metode Riset Penelitian Kuantitatif Penelitian Di Bidang Manajemen, Teknik, Pendidikan Dan Eksperimen. cetakan pertama.* Yogyakarta: Deepublish.

- Rees, J., Kanabar, D., and Pattani, S., 2010. *ABC of Asthma*. 6 ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell.
- Rous, G. C. and Sica, D. A., 2016. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *American Journal of Hypertension*, 29(10), pp. 1130-1137.
- Sachdeva, P.D. and Patel, B.G., 2010. Drug Utilization Studies- Scope and Future Perspectives. *International Journal on Pharmaceutical and Biological Research*, 1(1), pp. 11-17.
- Siswandono dan Purwanto, 2016. Hubungan Struktur-Aktivitas Hormon Steroid. *Kimia Medisinal 2 Edisi ke-2*, Surabaya: Airlangga University Press. Bab 16.
- Sood, A., Qualls, C., Schuyler, M., Arynchyn, A., Alvarado, J. H., Smith, L. J., and Jacobs, D. R., 2013. Adult-Onset Asthma Becomes the Dominant Phenotype among Women by Age 40 Years The Longitudinal CARDIA Study. *AnnalsATS*, 10(3), pp. 188-197.
- Suradi, R. I., Hendra, A., and Diana, K.S., 2015. Benefit of Reliever Containing Corticosteroid in Asthma Control. Surakarta, *Pertemuan Ilmiah Respirologi (PIR) 2015 Nasional*.
- Tamm, M., Richards, D. H., Beghe, B., amd Fabbri, L., 2012. Inhaled Corticosteroid and Long-acting b2-agonist Pharmacological Profiles: Effective Asthma Therapy In Practice. *Respiratory Medicine*, 106, pp. S9-S19.
- Thomsen, S.F., 2015. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *European Clinical Respiratory Journal*, 2, pp. 1-5.
- Tseng, C. L., Chen, Y. T., Huang, C. J., Luo, J. C., Peng, Y. L., Huang, D. F., Lin, H. C., and Lee, F. Y., 2015. Short-term Use of Glucocorticoids and Risk of Peptic Ulcer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42, pp. 599-606.
- Tim RisetIDN Medis., 2021. Ciclesonide. Diakses dari <https://idnmedis.com/ciclesonide> pada tanggal 19 Januari 2021
- Wells, B. G., Dipiro, J. T., Scwinghammer, T. L., Dipiro, C. V., 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. 9 Ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Widaningrum, Y., Ernawati, and Widjiati, 2014. Peluang Baru Pemberian Kortikosteroid Sebagai Terapi pada Kasus Preeklampsia. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 22(1), pp. 22-30.
- Williams, D. M., 2018. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respiratory Care*, 63(6), pp. 655-670.
- Wijaya, I. M. K., 2015. Aktivitas Fisik (Olahraga) Pada Penderita Asma. Singaraja, *Seminar Nasional FMIPA UNDIKSHA V*.
- Woodcock, A., Bleecker, E.R., Lotvall, J., O'Byrne, P., Bateman, E.D., Medley, H., Ellsworth A., and Jacques, L., 2013. Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Compared With Fluticasone Propionate/Salmeterol Combination in Adult and Adolescent Patients With Persistent Asthma. *Original Research Asthma*, 4 (144), pp 1222-1229.

- Wu, T. D., Keet, C.A., Fauzy, A., Segal, J. B., Brigham, E. P., McCormack, M. C., 2019. Association of Metformin Initiation and Risk of Asthma Exacerbation A Claims-based Cohort Study. *Original Research AnnalsATS*, 16(12), pp. 1527-1533.
- Yamauchi, K., and Ogasawara, M., 2019. The Role of Histamine in the Pathophysiology of Asthma and the Clinical Efficacy of Antihistamines in Asthma Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, pp. 1-16.
- Ye, Q., He, X.O., and D'Urzo, A., 2017. A Review on the Safety and Efficacy of Inhaled Corticosteroids in the Management of Asthma. *Pulm Ther*, 3, pp. 1-18.
- Zein, J.G., and Erzurum, S.C., 2015. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep*, 15(6), pp. 1-16

LAMPIRAN 1

SURAT LAIK ETIK PENELITIAN



**KOMITE ETIK PENELITIAN
RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA**

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
No :142/KEP/2021

Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Universitas Airlangga dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian yang berjudul :

Studi Penggunaan Obat Kortikosteroid pada Pasien Asma Stabil

Peneliti : **Anita Dwi Ristanti**

Institusi Penelitian : Rumah Sakit Universitas Airlangga

DAN DINYATAKAN LAIK ETIK

Surabaya 18 Mei 2021



[Signature]
Nancy Margarita Rehatta, dr., SpAn., KMN., KNA
19800303197703 2001

❖ Keterangan Lolos Kaji Etik berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal penetapan

❖ Jika dalam kurun waktu 1 (satu) tahun penelitian masih belum selesai, maka penelitian akan dihentikan dan peneliti diwajibkan melakukan perpanjangan Keterangan Lolos Kaji Etik

LAMPIRAN 2

LEMBAR PENGUMPULAN DATA

KUNJUNGAN 1									
No.	No. Rekam Medik	Inisial Nama	Tgl. Kunjungan 1	Komorbid	Usia	Asuransi		Jenis Kelamin	
						Umum	BPJS	Laki-Laki	Perempuan
1	0000003XXX	AB	4/1/2019	Hipertensi	58 tahun	0	1	1	0
2	0000009XXX	P	21/9/2019	Hipertensi, DM	48 tahun	0	1	0	1
3	0000009XXX	YK	12/2/2020		40 tahun	0	1	0	1

Riwayat Pemicu Asma									
Riwayat keluarga asma	Asap rokok/polusi udara	Debu	Udara dingin	Obat	Bulu binatang	makanan	aktivitas fisik	Tidak dicantumkan	
1	1	0	0	0	0	1	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Keluhan							Data Klinis						
Kontrol	Mengi	Batuk	Pilek	Demam	sesak napas	sesak dada	Tidak ada data	suhu	tekanan darah (mmHg)	saturasi oksigen (%)	Frekuensi nadi (..kali/menit)	Frekuensi napas (...kali/menit)	
1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	0	0	0	0	36	142/97	0	80	20	

Terapi Kortikosteroid								
Tunggal/Kombinasi 1	Jenis Obat	Nama obat	Dosis (mcg)	Rute		Frekuensi (dlm sehari)	Jumlah	Durasi (hari)
				peroral	inhalasi			
Kombinasi	Budesonide	sybimcort Turbotaler 160 DOS 120 Astra Zeneca	160	0	1	2x1	1	
Kombinasi	Budesonide	sybimcort Turbotaler 160 DOS 120 Astra Zeneca	160	0	1	2x1	1	
Kombinasi	Budesonide	sybimcort Turbotaler 160 DOS 120 Astra Zeneca	160	0	1	2x1	1	

Terapi Selain Kortikosteroid						
Nama obat	Dosis (mg)	Rute		Frekuensi (dlm sehari)	Jumlah Obat	Durasi (hari)
		peroral	inhalasi			
Acetylcysteine 200mg Kap MBF	200	1	0	3x1	10	3.3
Ambroxol 30mg Tab Bernofarm	30	1	0	3x1	10	3.3
Spironolakton	25	1	0	1x1	30	30