



Studi Farmakovigilans Penggunaan Obat Antiretriviral di Puskesmas Semarang

Asih Puji L^{1*}, Meki Pranata¹

¹Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
Jalan Raya Kaligawe km 4 Semarang 50112

*Corresponding author: asih_11@unissula.ac.id

ABSTRAK

Kasus epidemi HIV di Indonesia pada tahun 2015 jumlah penderita yang terinfeksi HIV sebanyak 30.935 jiwa hingga tahun 2019 meningkat sebanyak 50.282 kasus baru. Pemberian *Anti Retroviral Therapy* (ART) memiliki dampak interaksi dan efek samping obat dalam jangka waktu yang lama. Meningkatnya efek samping obat dipengaruhi adanya perubahan mitokondria yang mengalami disfungsi serebrovaskular dan metabolisme obat yang besar oleh enzim golongan sitokrom P450. Tujuan Penelitian yaitu untuk mengetahui gambaran dan kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan pada pasien yang diberikan resep obat antiretroviral di puskesmas. Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif, pengambilan data dilakukan secara prospektif pada pasien yang menerima obat HIV di Puskesmas. Populasi penelitian ini berjumlah 10 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah quota sampling dengan instrumen penelitian berupa lembar wawancara ROTD yang diambil dari algoritma Naranjo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan obat antiretroviral (ARV) dapat menimbulkan reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) seperti mual, muntah, pusing (vertigo) pada 10 pasien dan masuk kategori probable sebesar 70% dan possible sebesar 30%.

Kata kunci: Farmakovigilans, Antiretroviral (ARV), Reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD)

PENDAHULUAN

Menurut laporan dari *United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS) secara global menyebutkan bahwa pada tahun 2019, sebanyak 7,1 juta jiwa penduduk didunia tanpa di sadari telah terinfeksi HIV (UNAIDS, 2022). Epidemi HIV merupakan masalah Kesehatan yang banyak di peroleh negara maju dan berkembang seperti Indonesia . Peningkatan kasus epidemi positif *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dalam lima tahun terakhir di Indonesia mengalami peningkatan. Mulai tahun 2015 jumlah penderita yang terinfeksi HIV sebanyak 30.935 jiwa hingga tahun 2019 meningkat sebanyak 50.282 kasus baru (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Beberapa faktor peningkatan angka kejadian HIV salah satunya adalah kepatuhan minum obat dan interaksi obat (Rooks-Peck et al., 2019). Penggunaan obat dalam jumlah yang banyak pada pasien perlu di berikan informasi yang benar agar pasien mengetahui dan memahami respon obat (Pranata et al., 2020). Timbulnya efek obat setelah berada dalam tubuh manusia dapat menurunkan kepatuhan dan meningkatkan angka kematian (Ssewamala et al., 2023).

Penggunaan obat pada pasien HIV harus disesuaikan dengan *fixed dose combination* (FDC) namun, Efek yang timbul akibat penggunaan obat HIV seperti mual muntah, vertigo, kulit ruam (Kalungia et al., 2019). Penggunaan obat HIV golongan *Nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTIS) seperti efavirenz (EFZ) dan nevirapine (NVP) dapat mengakibatkan terjadinya kulit ruam, hepatotoksitas, neurotoksisitas dan golongan obat *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NRTI) seperti zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), stavudine (d4T) menyebabkan anemia, mual, ruam, neuropati perifer, lipodistrofi dan asidosis laktat. Golongan inhibitor protease termasuk ritonavir, indinavir dapat menyebabkan hiperlipidemia, lipodistrofi, hiperglikemia (Reddy T. et al., 2018).

Penggunaan obat HIV dalam jangka waktu yang lama rentan menimbulkan efek samping dan toksisitas obat. Antiretroviral seperti dolutegravir dilaporkan dapat mengakibatkan kecacatan pada janin dan kerusakan syaraf (Kunene & Teo, 2021). Faktor kejadian efek samping obat dipengaruhi oleh kesalahan komunikasi, rendahnya pengetahuan tenaga Kesehatan, kesalahan dalam pencatatan informasi (Kalungia et al., 2019) dan kesalahan dalam resep (Pranata et al., 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran dan kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan pada pasien yang diberikan resep obat anti retro virus di Puskesmas Kota Semarang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional *deskriptif*. Jenis penelitian bersifat *prospektif*. Teknik pengambilan data menggunakan *quota sampling*. Sampel penelitian ini menggunakan data pasien yang sedang mendapatkan terapi obat HIV dengan instrument berupa formulir wawancara reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) yang di adopsi dari algoritma Naranjo. Hasil skoring ROTD dalam Naranjo meliputi skor > 9 (sangat mungkin/ *Highly probable*, 5-8 (mungkin/*probable*), 1-4 (cukup mungkin/*possible*), 0 (ragu-ragu/*doubtful*)

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei - Juni 2019 di salah satu Puskesmas Kota Semarang. Sampel penelitian ini telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien laki-laki atau perempuan yang menerima obat antiretro virus, berusia 18-85 tahun, pasien yang menerima obat antiretro virus, bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi meliputi memiliki gangguan fungsi kognitif, pasien menolak/hilang untuk ditindak lanjuti, pasien tidak jelas mengisi formulir data pasien. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran UNISSULA dengan nomor 366/XI/2019/Komisi Bioetika.

Analisis data penelitian Analisis data dilakukan secara analisis univariat (analisis deskriptif) dengan menggunakan software *statistical product and service solutions* (SPSS) dan menghitung skor yang di dapatkan melalui wawancara terpimpin. Setelah itu, dikelompokkan berdasarkan jumlah kejadian ROTD dalam Naranjo.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik demografi.

Total responden yang diperoleh sebanyak 10 pasien dan telah mendapatkan terapi obat antiretroviral di Puskesmas Kota Semarang. Tabel I menunjukkan bahwa pasien HIV terbanyak pada kelompok laki-laki sebesar 100% dibandingkan wanita sebesar 0%. Responden pada kelompok usia 26-45 tahun 90% lebih mendominasi dibandingkan dengan kelompok usia 18-25 tahun 10%. Responden pada kelompok dengan status pekerjaan yang terbagi menjadi tidak bekerja 10% dan bekerja 90%. Responden pada kelompok dengan berat badan 40-55 kg sebesar 70% lebih banyak dibandingkan dengan 56-70 kg sebesar 30%. Responden kelompok pendidikan yang di definisikan sebagai diketahui 10% dan tidak diketahui 90%.

Tabel 1. Distribusi demografi subyek yang mendapatkan obat antiretroviral di salah satu Puskesmas Kota Semarang bulan maret 2019 sampai januari 2020 (n=10)

| Karakteristik | Total (n(%)) | Persentase (%) |
|--------------------------|--------------|----------------|
| Gender | | |
| Laki-laki | 10 | 100 % |
| Wanita | 0 | 0 % |
| Usia | | |
| 18-25 | 1 | 10 % |
| 26-45 | 9 | 90 % |
| Pekerjaan | | |
| Tidak bekerja | 1 | 10 % |
| Bekerja | 9 | 90 % |
| Status pendidikan | | |
| Diketahui | 1 | 10 % |
| Tidak diketahui | 9 | 90 % |
| Berat Badan | | |
| 40-55 | 7 | 70 % |
| 56-70 | 3 | 30 % |

Tabel II. Persentase kejadian ROTD pada subyek yang mendapatkan obat antiretroviral di Puskesmas Kota Semarang pada bulan maret 2019 sampai januari 2020

| Kategori | (n) | % |
|----------------|-----------|------------|
| Tidak ada ROTD | 0 | 0 |
| Ada ROTD | 10 | 100 |
| Total | 10 | 100 |

Tabel III. Profil kejadian ROTD pada subyek penelitian di Puskesmas Kota Semarang bulan maret 2019 sampai januari 2020

| Subyek | Terapi Obat | Kejadian ROTD | | | Obat yang diduga |
|--------|--|-------------------------------|------|----------|------------------|
| | | Manifestasi Klinik | Skor | Kategori | |
| 001 | FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) Kotrimoxazol B12 | Vertigo Mual | 5 | probable | Efavirens |
| 002 | Duviral Nevirapin Kotrimoxazol B12 | Ruam kulit, Merah Gatal | 8 | Probable | Duviral |
| 003 | Duviral Nevirapin Kotrimoxazol B12 | Mual muntah | 5 | Probable | Duviral |
| 004 | FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) Kotrimoxazol B12 | Mual muntah | 4 | Possible | Efavirens |
| 005 | FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) B12 | Vertigo | 5 | Probable | Efavirens |
| 006 | Duviral Nevirapin Kotrimoxazol B12 | Pusing Mual | 7 | Probable | Duviral |
| 007 | Duviral Nevirapin Kotrimoxazol B12 | Pusing Ruam Kulit Gatal | 8 | Probable | Duviral |
| 008 | Duviral Nevirapin Kotrimoxazol B12 | Mual | 4 | Possible | Duviral |
| 009 | FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) Kotrimoxazol B12 | Vertigo Pusing | 3 | Possible | Efavirens |
| 010 | FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) Kotrimoxazol B12 | Vertigo | 5 | Probable | Efavirens |

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan disalah satu Puskesmas Kota Semarang menunjukkan bahwa penggunaan FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) termasuk kategori *possible* dan *probable*. Mekanisme efavirens memiliki efek neurotoksisitas dengan mengganggu mitokondria akibat penghambatan kreatin kinase atau merusak membran mitokondria atau dengan mengganggu persinyalan nitrat oksida. Efek samping neuropsikiatrik terjadi melalui reseptor kanabinoid, atau melalui aktivitas pada reseptor 5-HT2A. Namun, efavirens berinteraksi dengan banyak reseptor sistem saraf pusat (SSP) (Apostolova et al., 2015). Hal ini sejalan dengan adanya informasi dari Mayo Clinic (2020) yang menjelaskan bahwa efek samping yang timbul dari penggunaan obat antiretroviral FDC (Tenovafir, Lamivudin dan Efaviren) nyeri kepala, mual dan muntah. Menurut penelitian yang dilakukan (Swartz et al. 2015) menunjukkan bahwa kegagalan terapi dengan rejimen tenovafir, efaviren dan lamivudin lebih jarang terjadi akan tetapi lebih efektif membunuh virus. Penelitian yang dilakukan (Avihingsanon, Maek-a-nantawat, and Gatechompol 2017) menunjukkan bahwa penggunaan tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg, Lamivudine 300 mg, dan efavirens (EFV) 600 mg pada pasien terinfeksi HIV

terjadi efek samping *tension headache*, infeksi endokarditis, dan displasia serviks. Hal ini disebabkan karena adanya intoleransi dari obat efavirens (EFV) 600 mg (Winston et al., 2015). Penelitian ini sejalan dengan literatur memorial sloan kettering cancer center, 2020 menjelaskan bahwa penggunaan obat FDC (tenofovir, lamivudin dan efavirens) memiliki efek samping mual, muntah serta nyeri kepala. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Swartz et al., 2014) menyebutkan bahwa toksisitas utama dalam rejimen penggunaan obat tenofovir, emcitabine dan efavirens disebabkan oleh penggunaan kombinasi dengan efavirens. Hal ini dikaitkan dengan adanya induksi pada neuropsikiatrik di sistem saraf pusat (SSP) dan masuk dalam gangguan SSP kategori 4 sehingga membutuhkan monitoring atau penghentian terhadap penggunaan obat efavirens. Hasil yang sama juga di sampaikan dalam penelitian Adiningsih et al., (2023) menyebutkan bahwa efek samping akibat penggunaan obat tenofovir, lamivudin dan efavirens menyebabkan nyeri kepala, dan mual. Hal ini disebabkan karena obat antiretroviral tersebut menyebabkan terjadinya mitokondria mengalami disfungsi serebrovaskular dan metabolisme obat yang besar oleh enzim golongan sitokrom P450 (Apostolova et al., 2015; Bertrand et al., 2021)

KESIMPULAN

Penggunaan terapi obat HIV di Puskesmas Kota Semarang memiliki efek samping yang tidak diinginkan pada *fixed dose combination* sehingga perlu dilakukan monitoring yang rutin pada setiap pasien. Namun, penelitian ini perlu dikembangkan lebih lanjut dengan populasi yang lebih banyak sehingga variasi penggunaan obat yang menimbulkan efek samping bisa lebih terdeteksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiningsih, S., Widiyanti, M., & Rokhmad, M. F. (2023). Tenofovir Lamivudine Efavirenz Side Effect and Its Efficacy Among People Living with HIV in Jayapura. In *Proceedings of the 1st International Conference for Health Research – BRIN (ICHR 2022)* (pp. 158–169). Atlantis Press International BV. https://doi.org/10.2991/978-94-6463-112-8_16
- Apostolova, N., Funes, H. A., Blas-Garcia, A., Galindo, M. J., Alvarez, A., & Esplugues, J. V. (2015). Efavirenz and the CNS: What we already know and questions that need to be answered. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(10), 2693–2708. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv183>
- Avihingsanon, A., Maek-a-nantawat, W., & Gatechompol, S. (2017). International Journal of Infectious Diseases Efficacy and safety of a once-daily single-tablet regimen of tenofovir, lamivudine, and efavirenz assessed at 144 weeks among antiretroviral-naïve and experienced HIV-1-infected Thai adults. *International Journal of Infectious Diseases*, 61, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.009>
- Bertrand, L., Velichkovska, M., & Toborek, M. (2021). Cerebral Vascular Toxicity of Antiretroviral Therapy. In *Journal of Neuroimmune Pharmacology* (Vol. 16, Issue 1, pp. 74–89). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x>
- Kalungia, A. C., Chilambe, M., Kalungia, A., Mangani, A., & Munkombwe, Z. (2019). An Analysis of Pharmacovigilance Case Reports of Adverse Drug Events Attributable to Dolutegravir-based Antiretroviral Treatment for HIV in Zambia. In *Medical Journal of Zambia* (Vol. 46, Issue 4).
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *Pedoman Program Pencegahan Penularan HIV, Sifilis dan Hepatitis B dari Ibu ke Anak*.
- Kunene, K. N., & Teo, S. P. (2021). The Importance of Antiretroviral Pharmacovigilance. *International Journal of Infection*, 9(1). <https://doi.org/10.5812/iji.114751>
- Pranata, M., Marswita, R. A., & Sabiti, F. B. (2020). *Compliance To Medication In Hypertensive Patients Of Chronic Disease Management Consulting Pharmacist At Public Health Center Of Semarang City*. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 6(2). <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v6i2.2965>
- pranata, M., rosyid, A., & malikha, A. (2021). *Analisis Medication Error Fase Prescribing, Transcribing Dan Dispensing Di Puskesmas Kota Semarang*. *Original Article MFF*, 25(2), 76–79. <https://doi.org/10.20956/mff.v25i2.13383>
- Reddy T., M., T. S., D. P., Reddy, S. G., Dudu, S., Mohan, R., Punnamaraju, K. P., & Dudekula, S. B. (2018). A pharmacovigilance study of antiretroviral therapy in HIV positive out patients at a tertiary care teaching hospital. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(12), 2419. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184858>

- Rooks-Peck, C. R., Wichser, M. E., Adegbite, A. H., Deluca, J. B., Barham, T., Ross, L. W., Higa, D. H., & Sipe, T. A. (2019). Analysis of Systematic Reviews of Medication Adherence Interventions for Persons with HIV, 1996-2017. In *AIDS Patient Care and STDs* (Vol. 33, Issue 12, pp. 528–537). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/apc.2019.0125>
- Sewamala, F. M., Saucedo, J. A., Brathwaite, R., Neilands, T. B., Nabunya, P., Brown, D., Sensoy Bahar, O., Namuwonge, F., Nakasujja, N., Mugarura, A., Mwebembezi, A., Nartey, P., Mukasa, B., & Gwadz, M. (2023). Suubi + Adherence4Youth: a study protocol to optimize the Suubi Intervention for Adherence to HIV treatment for youth living with HIV in Uganda. *BMC Public Health*, 23(1), 717. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15564-4>
- Swartz, J. E., Vandekerckhove, L., Ammerlaan, H., De Vries, A. C., Begovac, J., Bierman, W. F. W., Boucher, C. A. B., Van Der Ende, M. E., Grossman, Z., Kaiser, R., Levy, I., Mudrikova, T., Paredes, R., Perez-Bercoff, D., Pronk, M., Richter, C., Schmit, J. C., Vercauteren, J., Zazzi, M., ... Wensing, A. M. J. (2014). Efficacy of tenofovir and efavirenz in combination with lamivudine or emtricitabine in antiretroviral-naïve patients in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(6), 1850–1857. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv033>
- Swartz, J. E., Vandekerckhove, L., Ammerlaan, H., Vries, A. C. De, Begovac, J., Bierman, W. F. W., Boucher, C. A. B., Ende, M. E. Van Der, Grossman, Z., Kaiser, R., Levy, I., Mudrikova, T., Paredes, R., Pronk, M., Luca, A. De, Wensing, A. M. J., Richter, C., Schmit, J. C., Vercauteren, J., & Zazzi, M. (2015). *Efficacy of tenofovir and efavirenz in combination with lamivudine or emtricitabine in antiretroviral-naïve patients in Europe. March*, 1850–1857. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv033>
- UNAIDS. (2022). *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*.
- Winston, A., Amin, J., Clarke, A., Else, L., Amara, A., Owen, A., Barber, T., Jessen, H., Avingsanon, A., Chetchotisakd, P., Khoo, S., Cooper, D. A., Emery, S., & Puls, R. (2015). Cerebrospinal fluid exposure of efavirenz and its major metabolites when dosed at 400 mg and 600 mg once daily: A randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 60(7), 1026–1032. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu976>