

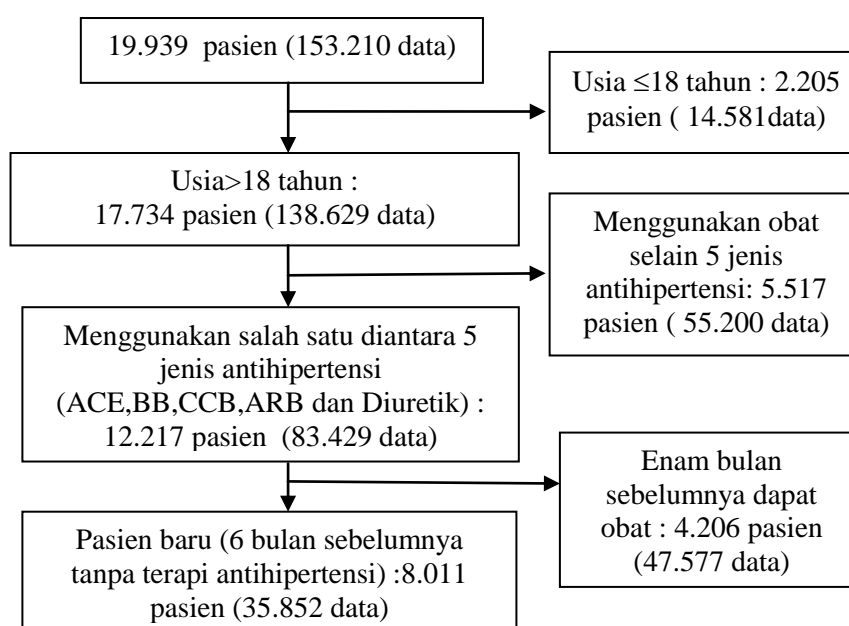
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah peserta ASKES yang menggunakan antihipertensi di RSUP DR.Sardjito Yogyakarta. Berdasarkan *database* ASKES jumlah data awal yang diperoleh sebanyak 153.210 data (19.939 pasien). Setelah dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi diperoleh 35.852 data (8.011 pasien). Secara ringkas proses seleksi data penelitian dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Bagan proses seleksi data penelitian

Tampak dari Tabel 4 bahwa dari 8.011 subyek penelitian sebagian besar subyek berusia ≥ 50 tahun dengan proporsi jumlah wanita sebanding dengan pria. Jenis antihipertensi yang paling banyak digunakan oleh subyek adalah jenis *ACE inhibitor* diikuti oleh *calcium channel blocker*, *angiotensin II receptor blocker*, *beta blocker*, dan diuretik. Sebagian besar

subyek mendapatkan antihipertensi monoterapi, dan umumnya dengan frekuensi pemberian obat 1 kali sehari.

Tabel 4. Karakteristik studi untuk penggunaan inisial antihipertensi

Karakteristik	Jumlah (%) N= 8.011
Usia :	
- ≥ 50 tahun	6.286 (78,5)
- < 50 tahun	1.725 (21,5)
Jenis kelamin :	
- Wanita	4.168 (52,0)
- Pria	3.843 (48,0)
Jenis antihipertensi (#) :	
- ACE inhibitor	4.833 (60,3)
- CCB	2.612 (32,6)
- ARB	1.540 (19,2)
- Beta blocker	567 (7,1)
- Diuretik	141 (1,8)
Jenis terapi	
- Monoterapi	6.302 (78,7)
- Kombinasi	1.709 (21,3)
Frekuensi pemberian obat :	
- 1 kali sehari	7.222 (90,2)
- 2 kali sehari	552 (6,9)
- 3 kali sehari	237 (3,0)

Keterangan: (#) = monoterapi dan kombinasi, ACE = *angiotensin converting enzim inhibitor*, CCB= *calcium chanel blocker*, ARB= *angiotensin II receptor blocker*

2. Persistence

Analisis bivariat dilakukan menggunakan analisis statistik *chi-square* untuk mengetahui apakah *persistence* berkaitan dengan beberapa variabel yang diduga berpengaruh, dan dipresentasikan pada Tabel 5. Tabel 5 menunjukkan dari 4,6% subyek yang *persistence*, subyek yang berusia < 50 tahun memiliki kecenderungan lebih tidak *persistence* dibandingkan dengan subyek yang berusia ≥ 50 tahun. Subyek pria menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kelompok wanita.

Calcium channel blocker dan *beta blocker* menunjukkan proporsi yang lebih *persistence* dari diuretik tetapi tidak bermakna secara statistik. Pengguna *angiotensin converting enzim inhibitor* dan ARB cenderung lebih tidak *persistence* dibandingkan diuretik. Subyek yang menggunakan antihipertensi monoterapi cenderung lebih tidak *persistence* daripada subyek yang menggunakan kombinasi antihipertensi. Demikian juga halnya dengan frekuensi pemberian obat. Frekuensi pemberian obat 2 kali dan 3 kali sehari menunjukkan *persistence* yang lebih rendah dibandingkan pemberian obat dengan frekuensi 1 kali sehari.

Tabel 5. Analisis bivariat faktor prediktor *persistence* penggunaan antihipertensi

Karakteristik	<i>Persistence</i> N= 371 (%)	Non- <i>persistence</i> N= 7.640 (%)	<i>p-value</i>	Risiko Relatif (RR)	95% CI
Usia :					
- ≥50 tahun	304 (4,8)	5.982 (95,2)		ref	
- <50 tahun	67 (3,9)	1.658 (96,1)	0,096	0,81	0,62-1,04
Jenis kelamin					
- Pria	191 (5,0)	3.652 (95,)		ref	
- Wanita	180 (4,3)	3.988 (95,7)	0,166	0,87	0,71-1,06
Jenis antihipertensi #:					
- Diuretik	11 (7,8)	130 (92,2)		Ref	
- <i>ACE inhibitor</i>	189 (3,9)	4.644 (96,1)	0,020	0,50	0,28-0,89
- ARB	96 (6,2)	1.444 (93,8)	0,466	0,79	0,44-1,46
- CCB	228 (8,7)	2.384 (91,3)	0,703	1,12	0,63-2,00
- <i>Beta blocker</i>	50 (8,8)	517 (91,2)	0,700	1,13	0,61-2,11
Jenis terapi:					
- Kombinasi	196 (11,5)	1.513 (88,5)		Ref	
- Monoterapi	175 (2,8)	6.127 (97,2)	0,00	0,24	0,19-0,29
Frekuensi pemberian Obat:					
- 1 kali sehari	354 (4,9)	6.868 (95,1)		Ref	
- 2 kali sehari	12 (2,2)	540 (97,8)	0,004	0,44	0,25-0,78
- 3 kali sehari	5 (2,1)	232 (97,9)	0,048	0,43	0,18-1,03

Keterangan # = monoterapi dan kombinasi, ref= *reference* ACE = *angiotensin converting enzim inhibitor*, CCB= *calcium channel blocker*, ARB= *angiotensin II receptor blocker*

Hasil analisis bivariat ini akan diikutsertakan lebih lanjut dalam analisis regresi logistik multivariat untuk menentukan faktor prediktor *persistence* pada penggunaan antihipertensi. Hasil analisis multivariat ini ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Analisis multivariat faktor prediktor *persistence* penggunaan antihipertensi

Karakteristik	RR <i>unadjusted</i>	95%CI	RR <i>Adjusted</i>	95% CI
Jenis terapi :				
- Kombinasi	ref		ref	
- Monoterapi	0,24	0,19-0,29	0,31	0,24-0,41
Frekuensi pemberian :				
- 1 kali sehari	ref		ref	
- 2 kali sehari	0,44	0,25-0,78	0,78	0,43-1,42
- 3 kali sehari	0,43	0,18-1,03	0,56	0,23-1,38

Analisis multivariat menunjukkan bahwa monoterapi lebih tidak *persistence* daripada kombinasi, demikian juga pemberian obat 2 kali dan 3 kali sehari lebih tidak *persistence* dibandingkan pemberian obat 1 kali sehari.

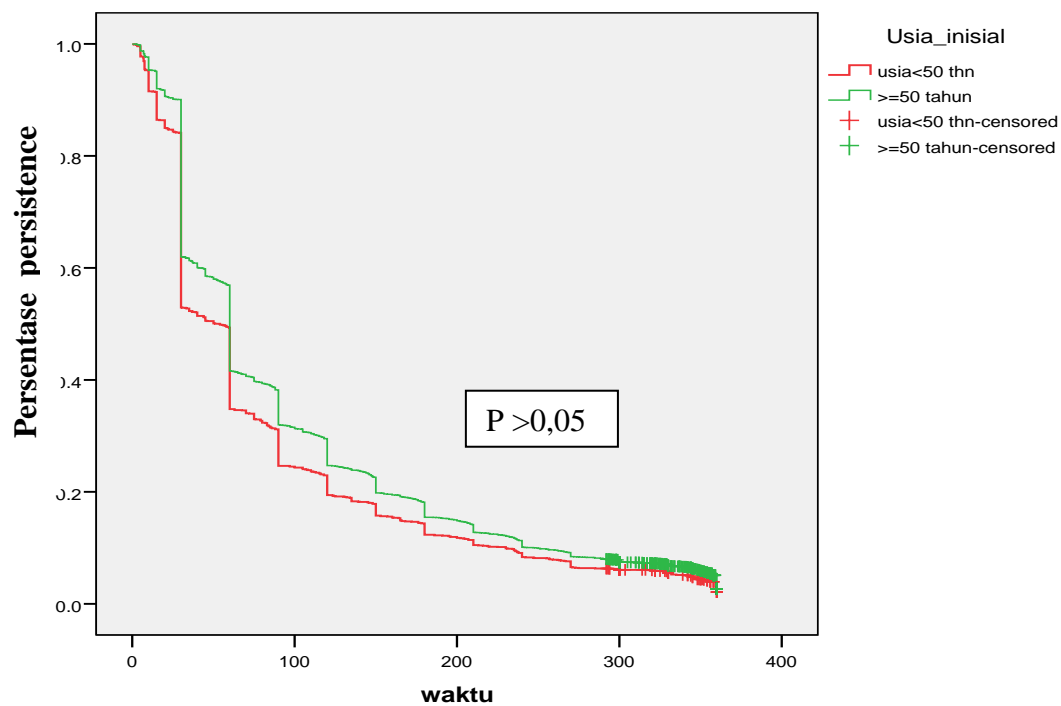
Tabel 7 memperlihatkan karakteristik pasien non-*persistence* yang menjalani kembali (*restart*) terapi antihipertensi. Diantara subyek yang non-*persistence* (n=7.640), terdapat 21,1% subyek menggunakan kembali antihipertensi. Berdasarkan Tabel 7, tidak ada perbedaan yang signifikan antara pria dan wanita. Jenis antihipertensi ACE inhibitor, CCB dan *beta blocker* cenderung lebih besar untuk memulai kembali terapi tetapi tidak bermakna secara statistic, sedangkan ARB cenderung lebih rendah daripada diuretic untuk memulai kembali terapi . Pasien dengan usia <50 tahun, pemberian monoterapi dan pemberian obat 2

kali dan 3 kali sehari mempunyai kecenderungan lebih kecil untuk memulai kembali terapi setelah *non-persistence*.

Tabel 7. Karakteristik pasien *non-persistence* yang menjalani kembali terapi antihipertensi

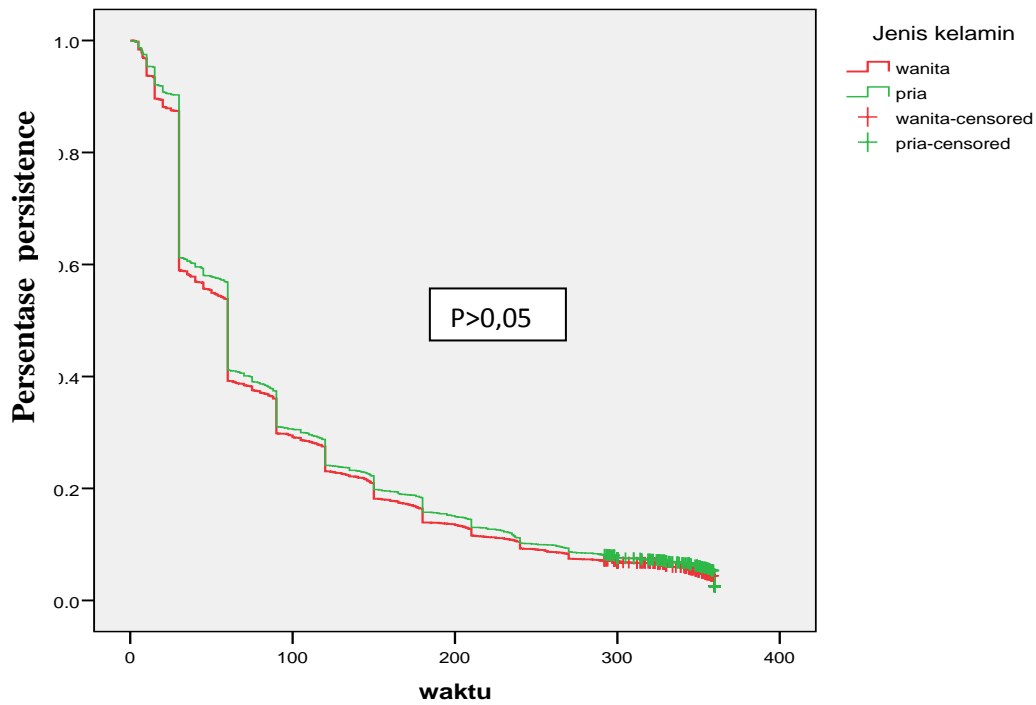
Karakteristik	Non-persistence dengan <i>restart</i> N= 1.615 (%)	Non-persistence tanpa <i>restart</i> N= 6.025 (%)	<i>p-value</i>
Usia :			
- ≥50 tahun	1.326 (22,2)	4.656 (77,8)	ref
- <50 tahun	289 (17,4)	1.369 (82,6)	0,000
Jenis kelamin :			
- Pria	769 (21,1)	2.883 (78,9)	ref
- Wanita	846 (21,2)	3.142 (78,8)	0,867
Jenis antihipertensi :			
- Diuretik	30 (23,1)	100 (76,9)	ref
- <i>ACE inhibitor</i>	1.080 (23,3)	3.564 (76,7)	0,252
- ARB	229 (15,9)	1.215 (84,1)	0,033
- CCB	532 (22,3)	1.852 (77,7)	0,829
- <i>Beta blocker</i>	118 (22,8)	399 (77,2)	0,951
Jenis terapi :			
- Kombinasi	380 (25,1)	1.133 (74,9)	ref
- Monoterapi	1.235 (20,2)	4.892 (79,8)	0,000
Frekuensi pemberian obat :			
- 1 kali sehari	1.471 (21,4)	5.397 (78,6)	ref
- 2 kali sehari	106 (19,6)	434 (80,4)	0,328
- 3 kali sehari	38 (16,4)	194 (83,6)	0,072

Perbandingan kurva Kaplan-Meier persentase *persistence* antara kelompok pasien berusia <50 tahun dengan pasien ≥ 50 tahun terdapat pada Gambar 5. Pasien berusia <50 cenderung lebih tidak *persistence* dibandingkan pasien berusia ≥ 50 tahun dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.



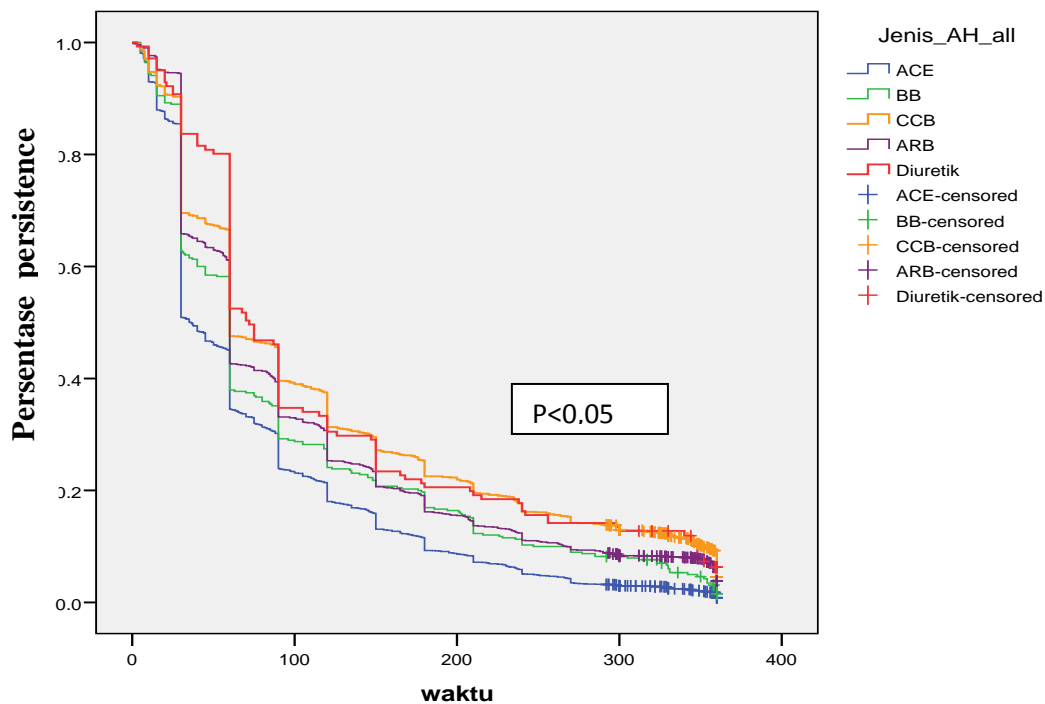
Gambar 5. *Persistence* penggunaan antihipertensi berdasarkan kelompok usia (<50 tahun vs ≥ 50 tahun)

Kurva Kaplan-Meier perbandingan persentase *persistence* antara kelompok pasien berjenis kelamin pria dengan pasien wanita terdapat pada Gambar 6. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok pasien pria dengan wanita.



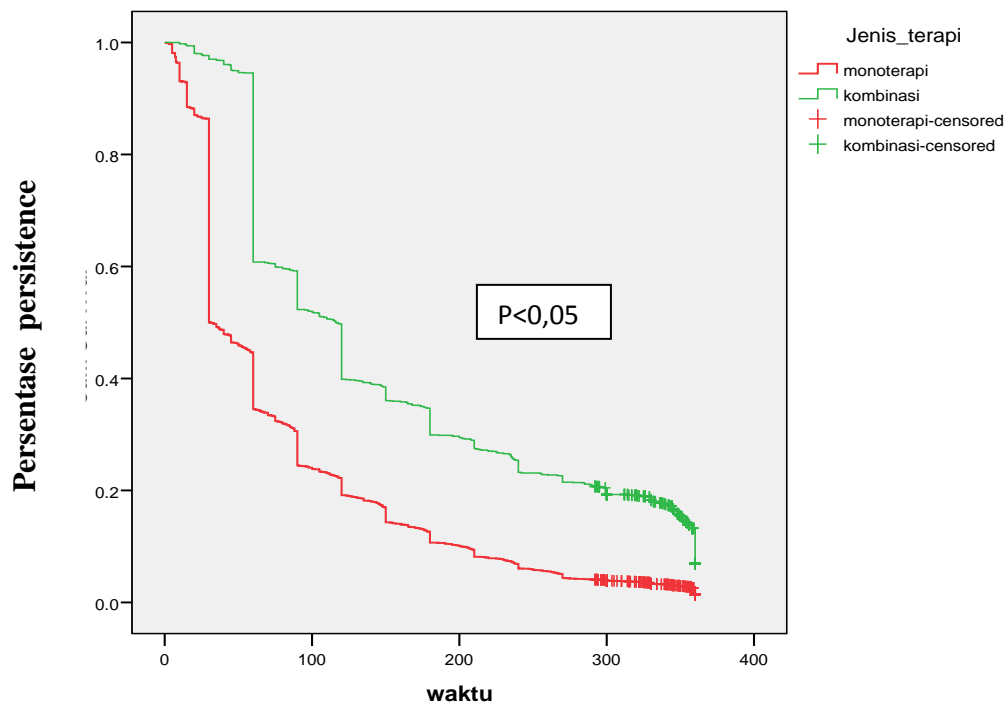
Gambar 6. *Persistence* penggunaan antihipertensi berdasarkan jenis kelamin (pria vs wanita)

Kurva Kaplan-Meier perbandingan persentase *persistence* antara jenis antihipertensi ditunjukkan oleh Gambar 7. Kurva menunjukkan bahwa tidak ada jenis antihipertensi yang cenderung lebih *persistence* dibandingkan diuretik.



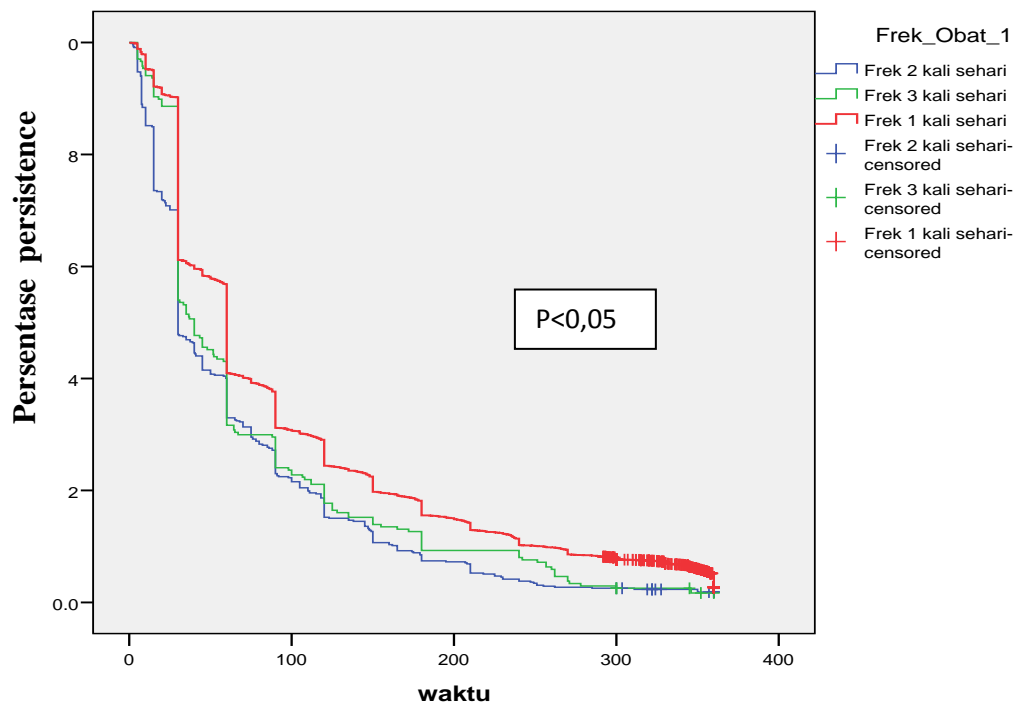
Gambar 7. *Persistence* penggunaan antihipertensi berdasarkan jenis antihipertensi

Kurva Kaplan-Meier perbandingan persentase *persistence* antara monoterapi dengan kombinasi terdapat pada Gambar 8. Pasien yang menggunakan monoterapi antihipertensi menunjukkan lebih tidak *persistence* dibandingkan terapi kombinasi atau dengan kata lain kombinasi lebih cenderung untuk *persistence* dibandingkan monoterapi.



Gambar 8. *Persistence* penggunaan antihipertensi berdasarkan jenis terapi (monoterapi vs kombinasi)

Gambar 9 menunjukkan kurva Kaplan-Meier perbandingan persentase *persistence* antara frekuensi pemberian obat 1 kali sehari dengan 2 kali sehari dan 3 kali sehari. Pemberian obat 2 kali sehari dan 3 kali sehari cenderung lebih tidak *persistence* dibandingkan frekuensi pemberian obat 1 kali sehari.



Gambar 9. *Persistence* penggunaan antihipertensi berdasarkan frekuensi pemberian obat

B. Pembahasan

1. Persentase *persistence*

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa besarnya *persistence* pada peserta ASKES pengguna antihipertensi di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta selama periode 1 tahun adalah 4,6% sedangkan *compliance* 7,6%. Menurut studi *review* Simon *et al.* (2005) tingkat *persistence* di negara maju seperti wilayah Eropa dan Amerika berkisar antara 34% sampai dengan 78% dalam periode 1 tahun. Jika kita bandingkan tingkat *persistence* penelitian ini dengan tingkat *persistence* di Amerika dan Eropa, maka *persistence* pada penelitian ini sangatlah rendah.

Ada beberapa faktor yang mungkin mempengaruhi rendahnya *persistence* dalam penelitian ini jika dibandingkan tingkat *persistence* di Eropa dan Amerika, diantaranya kriteria tidak *persistence* yang digunakan. Penelitian ini pasien dikatakan tidak *persistence* apabila pasien tidak mengambil obat 30 hari sesudah *expected date* terakhir dari peresapan sebelumnya (*index date*), jika kita bandingkan dengan penelitian Van Wijk *et al.* (2008) di tiga negara (Amerika, Kanada dan Belanda) pasien dikatakan tidak *persistence* apabila tidak *refill* obat selama 180 hari berturut-turut sesudah peresapan habis, menunjukkan tingkat *persistence* yang cukup tinggi 76,7% di Amerika, 76,6% di Kanada, dan 76% di Belanda selama periode *follow up* 1 tahun. Adanya perbedaan batasan kriteria *persistence* ini mengakibatkan persentase *persistence* di Indonesia khususnya di RSUP DR. Sardjito menjadi lebih rendah.

Faktor tingkat pendidikan subjek penelitian mungkin saja mempengaruhi rendahnya *persistence* pada penelitian ini. Penelitian Okuno *et al.* (2001) menunjukkan bahwa pasien dengan tingkat pendidikan yang tinggi memiliki *compliance* yang tinggi, tetapi menurut Krousel *et al.* (2004) tidak terdapat hubungan antara tingkat pendidikan dengan baik atau buruknya *compliance*, sayangnya tidak terdapat data tentang tingkat pendidikan pasien pada database ini.

2. Pengaruh faktor usia terhadap *persistence*

Berdasarkan analisis bivariat maupun multivariat hasil penelitian menunjukkan bahwa selama periode penelitian, pasien yang berusia <50 tahun cenderung lebih tidak *persistence* dibandingkan pasien berusia ≥ 50 tahun, untuk *persistence* perbedaan ini tidak bermakna tetapi untuk *compliance* bermakna secara statistik. Kecenderungan pasien berusia ≥ 50 tahun lebih *persistence* ini mungkin terjadi oleh karena adanya dukungan keluarga terhadap pasien yang berusia tua untuk kontinyu dan taat dalam memakan obat (Hashmi *et al.*, 2007).

Penelitian Kim *et al.* (2002), Senior *et al.* (2004), dan Hertz *et al.* (2005) menunjukkan bahwa pasien berusia lebih tua memiliki *persistence* yang lebih baik dibandingkan usia muda

Walaupun demikian penelitian Benner *et al.* (2002) dan Balbay *et al.* (2005) menunjukkan bahwa pasien yang lebih muda memiliki tingkat *compliance* yang lebih tinggi. Berdasarkan penelitian ini pasien berusia tua kemungkinan memiliki masalah dalam penglihatan, pendengaran dan memori sehingga lebih sulit mengikuti instruksi terapi dari dokter dibandingkan pasien yang lebih muda (Okuno *et al.*, 2001 dan Cooper *et al.*, 2005).

3. Pengaruh faktor jenis kelamin terhadap *persistence*

Analisis multivariat menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna tingkat *persistence* kelompok pria dibandingkan wanita. Sebagian peneliti mengatakan bahwa pria lebih *persistence* dibandingkan wanita, seperti penelitian Caspard *et al.* (2005) dan Hertz *et al.* (2005) yang menunjukkan bahwa jenis kelamin pria meningkatkan *persistence* . Sedangkan menurut Lindberg *et al.*(2001) dan Choi *et al.*(2005) jenis kelamin perempuan dapat meningkatkan *persistence* .

4. Pengaruh faktor jenis antihipertensi terhadap *persistence*

Analisis multivariat hasil penelitian menunjukkan bahwa *angiotensin II reseptor blocker, beta blocker, ACE inhibitor dan ARB* cenderung lebih tidak *persistence* daripada diuretik. Kemungkinan hal ini dipengaruhi oleh fakta bahwa diuretik lebih sedikit memiliki efek samping di bandingkan ARB, *ACE inhibitor, beta blocker* dan CCB. Hasil ini sesuai dengan *guideline* penatalaksanaan hipertensi dari JNC VII bahwa diuretik merupakan terapi hipertensi pilihan pertama. Walaupun demikian ada beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang berbeda. Borghi *et al.* (2007) menunjukkan bahwa ARB lebih *persistence* dibandingkan jenis antihipertensi yang lainnya.

5. Pengaruh monoterapi dan terapi kombinasi terhadap *persistence*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa monoterapi cenderung lebih tidak *persistence* dibandingkan terapi kombinasi, hal ini kemungkinan dikarenakan pasien yang menggunakan lebih dari satu jenis obat merasa penyakitnya lebih berat sehingga mereka lebih perhatian dan serius dalam memakan obatnya secara kontinyu dibandingkan dengan pasien yang menggunakan monoterapi yang merasa penyakitnya lebih ringan. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Hashmi *et al.* (2007) di Pakistan yang menunjukkan bahwa terapi kombinasi lebih *compliance* dibandingkan monoterapi yaitu 90% vs 79%.

Walaupun demikian penelitian lain secara umum menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan monoterapi lebih *persistence* dibandingkan kombinasi. Fakta ini dibuktikan oleh penelitian Iskedjian (2002) bahwa penelitian meta-analisis dari 8 studi menunjukkan monoterapi lebih *persistence* dibandingkan terapi kombinasi dengan nilai rata-rata 91,4% vs 83,2%. Pasien yang menggunakan monoterapi merasa lebih mudah mengontrol dan memakan obat antihipertensi.

6. Pengaruh frekuensi pemberian obat terhadap *persistence*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa frekuensi pemberian obat 2 kali dan 3 kali sehari cenderung lebih tidak *persistence* jika dibandingkan frekuensi pemberian obat 1 kali sehari. Kemungkinan hal ini disebabkan pasien yang memakan obat hanya 1 kali sehari merasa lebih mudah memakan obatnya, sehingga mereka lebih patuh memakan obat. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Eisen *et al.* (1990) menunjukkan bahwa frekuensi pemberian obat 1 kali sehari dapat meningkatkan *persistence* , demikian pula Dale *et al.* (1997) dan Carter *et al.* (1994) mengatakan frekuensi pemberian obat lebih dari 2 kali sehari sulit untuk *compliance*. Walaupun demikian Hamilton dan Briceland (1992) mengatakan tidak ada hubungan antara frekuensi pemberian obat dengan *persistence* .

7. Faktor prediktor *persistence*

Berdasarkan analisis regresi bivariat dan multivariat menunjukkan bahwa tidak ada variabel hipotesis yang dapat menjadi prediktor *persistence* penggunaan antihipertensi, variabel pembanding menunjukkan lebih *persistence* daripada variabel yang dibandingkan. Hasil ini menunjukkan bahwa jenis antihipertensi diuretik, terapi kombinasi dan frekuensi pemberian obat 1 kali sehari merupakan faktor prediktor untuk *persistence* pada peserta ASKES pengguna antihipertensi di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta.