

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. 1 Latar Belakang

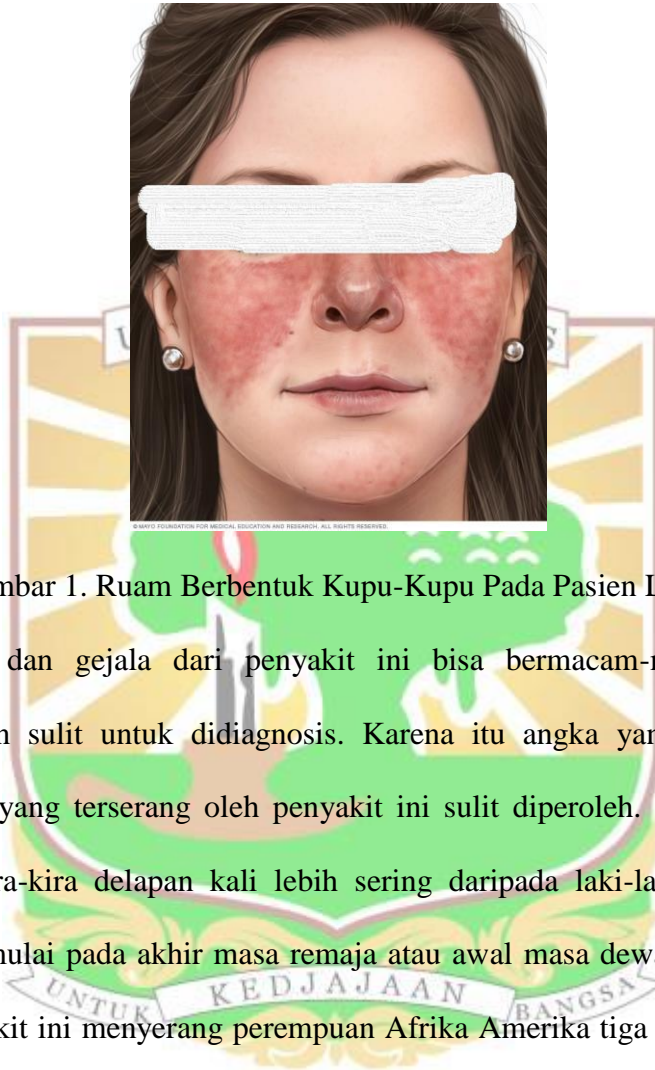
Penyakit autoimun merupakan sekelompok penyakit yang biasanya kurang jelas patogenesisnya dan dengan suatu manifestasi fenomena autoimunitas. Biasanya dikelompokkan menjadi 2 jenis, yaitu kelainan yang melibatkan sejumlah sistem tubuh (kelainan multisistem) dan kelainan yang hanya melibatkan sebuah organ saja (khas organ) (Subowo, 1993).

Lupus eritematosus sistemik (*systemic lupus erythematosus*) (SLE) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis dengan etiologi yang belum diketahui serta manifestasi klinis, perjalanan penyakit dan prognosis yang sangat beragam (Hochberg Mc., 1997). Penyakit ini terutama menyerang wanita usia reproduksi dengan angka kematian yang cukup tinggi. Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi SLE (Tutuncu, 2008).

Lupus eritematosus sistemik atau *systemic lupus erythematosus* (SLE) merupakan penyakit autoimun multisistem yang berat. Pada keadaan ini tubuh membentuk berbagai jenis antibodi, termasuk antibodi terhadap antigen nuklear (ANAs) sehingga menyebabkan kerusakan berbagai organ. Penyakit ini ditandai dengan adanya periode remisi dan episode serangan akut dengan gambaran klinis yang beragam berkaitan dengan berbagai organ yang terlibat (Rahman, 2008).

Semula SLE digambarkan sebagai suatu gangguan kulit, pada sekitar tahun 1800-an, dan diberi nama lupus karena sifat ruamnya yang berbentuk

“kupu-kupu”, melintasi tonjolan hidung dan meluas pada kedua pipi yang menyerupai gigitan serigala. Lupus discoid adalah nama yang sekarang diberikan pada penyakit ini apabila kelainannya hanya terbatas pada gangguan kulit.



Gambar 1. Ruam Berbentuk Kupu-Kupu Pada Pasien Lupus

Tanda dan gejala dari penyakit ini bisa bermacam-macam, bersifat sementara, dan sulit untuk didiagnosis. Karena itu angka yang pasti tentang jumlah orang yang terserang oleh penyakit ini sulit diperoleh. SLE menyerang perempuan kira-kira delapan kali lebih sering daripada laki-laki. Penyakit ini sering kali dimulai pada akhir masa remaja atau awal masa dewasa. Di Amerika Serikat, penyakit ini menyerang perempuan Afrika Amerika tiga kali lebih sering daripada perempuan Kaukasia. Jika penyakit ini baru muncul pada usia di atas 60 tahun, biasanya akan lebih mudah untuk diatasi.

SLE ditandai dengan autoantibodi dalam sirkulasi terhadap asam deoksiribonukleat (DNA). Kelompok ini meliputi SLE, skleroderma, polimiositis, arthritis rheumatoid, dan sindrom Sjogren. Gangguan-gangguan ini seringkali memiliki gejala yang saling tumpang tindih satu dengan yang lainnya dan dapat tampil secara bersamaan, sehingga diagnosis menjadi semakin sulit untuk

ditegaskan secara akurat. SLE dapat bervariasi dari suatu gangguan ringan sampai suatu gangguan yang bersifat fulminan dan mematikan. Namun, keadaan yang paling sering ditemukan adalah keadaan eksaserbasi atau hampir remisi yang berlangsung untuk waktu yang lama. Diagnosis SLE dipastikan dari hasil tes yang positif terhadap faktor antinuklear (ANA) (suatu uji skrining yang berguna) dan uji yang lebih spesifik untuk antibodi anti-DNA.

Insiden tahunan SLE di Amerika Serikat sebesar 5,1 per 100.000 penduduk, sementara prevalensi SLE di Amerika dilaporkan 52 kasus per 100.000 penduduk (Danchenko, 2006) dengan rasio gender wanita dan laki-laki antara 9-14:1 (Bertoli, 2007). Belum terdapat data epidemiologi SLE yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1.4% kasus SLE dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 Pasien SLE atau 10.5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010 (Kasjmir, 2011).

Manifestasi klinis SLE sangat luas, meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan sistem imun. Dilaporkan bahwa pada 1000 pasien SLE di Eropa yang diikuti selama 10 tahun, manifestasi klinis terbanyak berturut-turut adalah artritis sebesar 48,1%, ruam malar 31,1%, nefropati 27,9%, fotosensitiviti 22,9%, keterlibatan neurologik 19,4% dan demam 16,6% (Jacobsen, 1999). Sedangkan manifestasi klinis yang jarang dijumpai adalah miositis 4,3%, ruam discoid 7,8 %, anemia hemolitik 4,8%, dan lesi subkutaneus akut 6,7% (Cervera, 2003).

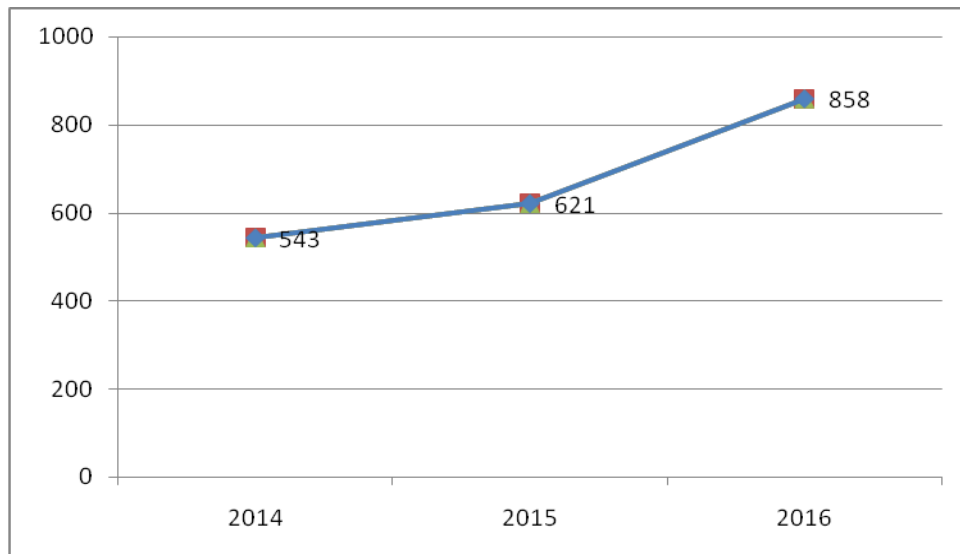
Morbiditas dan mortalitas pasien SLE masih cukup tinggi. Berturut-turut kesintasan (*survival*) SLE untuk 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, dan 20 tahun adalah 93-97% 15-17, 84-95% 15-16,18-19, 70-85% 15-16,18-19, 64-80% 15,19, dan 53-64% 15,20. Kesintasan 5 tahun pasien SLE di RSUP Cipto Mangunkusumo adalah 88% dari pengamatan terhadap 108 orang pasien SLE yang berobat dari tahun 1990-2002 (Khrisnan, 2007). Angka kematian pasien dengan SLE hampir 5 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum (Hariadi, 2007). Pada tahun-tahun pertama mortalitas SLE berkaitan dengan aktivitas penyakit dan infeksi (termasuk infeksi M. tuberculosis, virus, jamur dan protozoa, sedangkan dalam jangka panjang berkaitan dengan penyakit vaskular arterosklerosis (Shyam, 1996).

Organisasi Kesehatan Dunia atau WHO mencatat jumlah penderita penyakit Lupus di seluruh dunia dewasa ini mencapai lima juta orang. Sebagian besar dari mereka adalah perempuan usia produktif dan setiap tahun ditemukan lebih dari seratus ribu penderita baru. Dari sekitar 1.250.000 orang Indonesia yang terkena penyakit Lupus (asumsi prevalensi 0,5%, berdasarkan penelitian Kalim dkk), sangat sedikit yang menyadari bahwa dirinya menderita penyakit Lupus. Hal ini terjadi karena gejala penyakit Lupus pada setiap penderita berbeda-beda, tergantung dari manifestasi klinis yang muncul.

Hasil survey penyakit rematik di Puskesmas di Indonesia tahun 2006 yang dilakukan oleh Kasjmir dkk memperlihatkan bahwa dokter kurang memahami adanya kriteria diagnostik SLE yaitu sebesar 48,8%. Sementara itu kasus SLE yang dilaporkan tidak lebih dari 12%.

Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Online, pada tahun 2014 terdapat 543 rumah sakit yang melaporkan kejadian SLE, kemudian

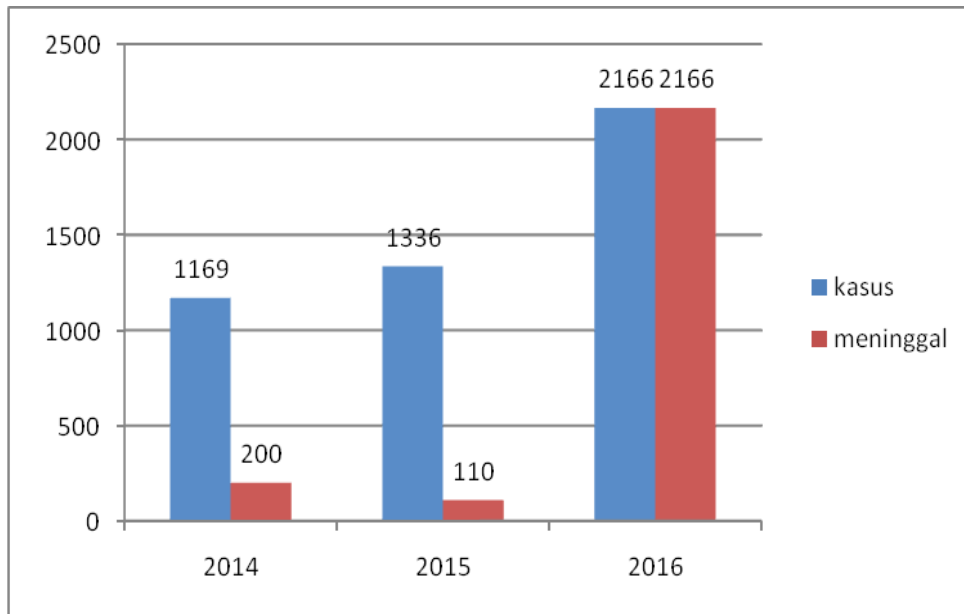
pada tahun 2015 terdapat 621 rumah sakit yang melaporkan data kejadian SLE. Selanjutnya pada tahun 2016 terdapat 858 rumah sakit yang melaporkan datanya. Jumlah ini meningkat dari dua tahun sebelumnya. Pertambahan jumlah rumah sakit yang melapor juga menunjukkan bahwa pelaporan data dan informasi rumah sakit semakin meningkat.



Gambar 2. Jumlah Rumah Sakit yang Melapor di Indonesia Tahun 2014-2016

Berdasarkan rumah sakit yang melaporkan tahun 2016 diketahui bahwa terdapat 2.166 pasien rawat inap yang didiagnosis penyakit Lupus, dengan 550 pasien diantaranya meninggal dunia. Tren penyakit Lupus pada pasien rawat inap rumah sakit meningkat sejak tahun 2014-2016. Jumlah kasus Lupus tahun 2016 meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan tahun 2014, yaitu sebanyak 1.169 kasus. Jumlah kematian akibat lupus pada pasien rawat inap di rumah sakit juga meningkat tinggi dibandingkan dengan tahun 2014. Namun, jumlah ini meningkat drastis pada tahun 2016, yaitu sebanyak 550 kematian. Tingginya kematian akibat Lupus ini perlu mendapat perhatian khusus karena sekitar 25% dari pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia tahun 2016 berakhir pada kematian. Tren jumlah

kasus dan kematian pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia tahun 2014-2016 dapat dilihat pada gambar di bawah.



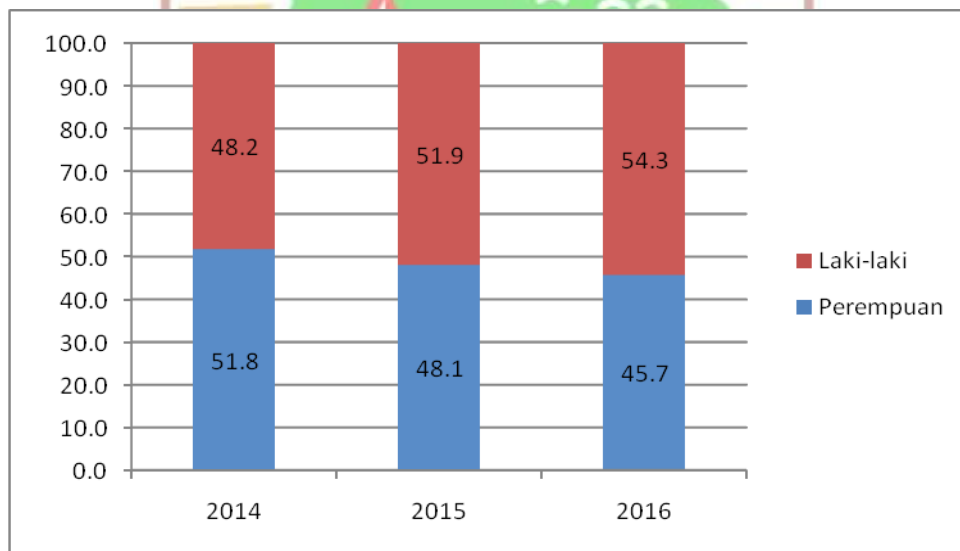
Gambar 3. Jumlah Kasus dan Meninggal Akibat Lupus pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2014-2016

Pada tahun 2016, perhimpunan SLE Indonesia (PESLI) mendapatkan rata-rata insiden kasus baru SLE dari data 8 (delapan) rumah sakit sebesar 10,5%, dengan rincian pada tabel sebagai berikut :

Tabel 1. Insiden Kasus Baru Delapan Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2016

No	Nama Rumah Sakit	Insiden Kasus Baru
1	RS Cipto Mangunkusumo	22,9%
2	RS Saiful Anwar Malang (2015)	14,5%
3	RS Muhammad Husin Palembang	11,7%
4	Sardjito Yogyakarta (2015-April 2017)	10,6%
5	RS Moewardi Surakarta	10,0%
6	RS Sanglah Denpasar	6,6%
7	RS Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan	4,0%
8	RSUD Ulin Banjarmasin	1,2%

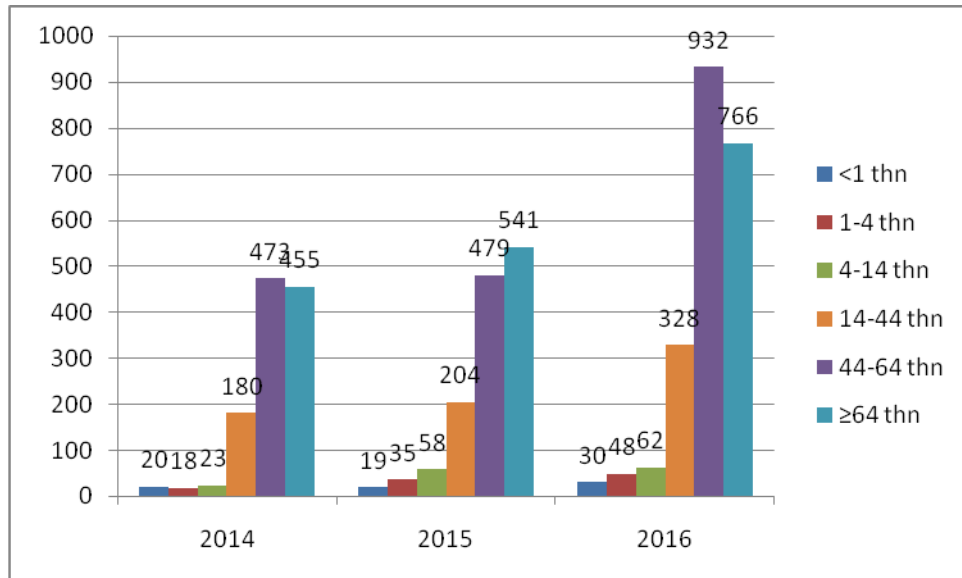
Penyakit Lupus kebanyakan menyerang wanita usia 15-50 tahun (usia muda produktif). Namun, Lupus juga dapat menyerang anak-anak dan pria. Berdasarkan data SIRS Online, proporsi pasien rawat inap Lupus di Rumah Sakit di Indonesia tahun 2016 berjenis kelamin laki-laki (54,3%) lebih banyak dibandingkan pasien perempuan (45,7%). Pada tahun 2014 proporsi pasien perempuan lebih banyak dibandingkan dengan pasien laki-laki. Namun, proporsi pasien laki-laki menjadi lebih banyak dibandingkan pasien perempuan pada tahun 2015 dan meningkat pada tahun 2016. Proporsi pasien rawat inap dengan diagnosis Lupus menurut jenis kelamin selengkapnya dapat dilihat pada gambar dibawah.



Gambar 4. Proporsi Pasien Rawat Inap dengan Diagnosis Lupus Menurut Jenis Kelamin di Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2014-2016

Penyakit Lupus banyak ditemui pada kelompok usia produktif. Berdasarkan gambar dibawah dapat dilihat bahwa tren pasien pada semua kelompok usia cenderung meningkat. Gambar tersebut juga menunjukkan bahwa Lupus banyak menyerang remaja sampai dengan orang lanjut usia. Pasien rawat inap di Rumah

Sakit di Indonesia pada kurun waktu 2014-2016 terbanyak adalah pasien dengan usia 44-64 tahun, diikuti oleh kelompok usia lenih dari 65 tahun, dan kelompok usia 14-44 tahun. Jumlah pasien Lupus yang berusia 44-64 tahun meningkat sekitar dua kali lipat pada tahun 2016 (932 orang) dibandingkan dengan tahun 2015 (479 orang).



Gambar 5. Jumlah Pasien Rawat Inap dengan Diagnosis Lupus Menurut Kelompok Usia di Rumah Sakit di Indonesia Tahun 2014-2016

Kecurigaan akan penyakit SLE perlu dipikirkan bila dijumpai 2 (dua) atau lebih kriteria sebagaimana tercantum di bawah ini, yaitu

1. Wanita muda dengan keterlibatan dua organ atau lebih.
2. Gejala konstitusional: kelelahan, demam (tanpa bukti infeksi) dan penurunan berat badan.
3. Muskuloskeletal: artritis, artralgia, miositis
4. Kulit: ruam kupu-kupu (*butterfly* atau *malar rash*), fotosensitivitas, lesi membran mukosa, alopesia, fenomena Raynaud, purpura, urtikaria, dan vaskulitis.



5. Ginjal: hematuria, proteinuria, silinderuria, sindroma nefrotik.
6. Gastrointestinal: mual, muntah, nyeri abdomen.
7. Paru-paru: *pleurisy*, hipertensi pulmonal,lesi parenkhim paru.
8. Jantung: perikarditis, endokarditis, miokarditis.
9. Retikulo-endotel: organomegali (limfadenopati, splenomegali, dan hepatomegali).
10. Hematologi: anemia, leukopenia, dan trombositopenia.
11. Neuropsikiatri: psikosis, kejang, sindroma otak organik, mielitis transversus, gangguan kognitif neuropati kranial dan perifer.

Mengingat manifestasi klinis, perjalanan penyakit SLE sangat beragam dan risiko kematian yang tinggi, maka diperlukan upaya pengenalan dini serta penatalaksanaan yang tepat. Identifikasi dan penatalaksanaan dini SLE biasanya dapat memberikan prognosis yang lebih baik.

Penelitian sebelumnya telah pernah membahas mengenai Evaluasi Pengobatan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) Pada Pasien SLE Dewasa di Rumah Sakit Umum X di Yogyakarta (Ikawati, 2012). Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 17 pasien dewasa yang terdiagnosa tegak SLE disimpulkan bahwa obat-obatan untuk terapi SLE yang paling banyak digunakan adalah antiradang topikal 56%, glukokortikoid metilprednisolon 47%, sitostatika mofetil mikofenolat 17%, antimalaria klorokuin 9%, dan AINS natrium diklofenak 6% dengan pola pengobatan terbanyak berupa glukokortikoid tunggal 35%. Ketepatan indikasi pengobatan SLE adalah 100%, ketepatan pasien 100%, ketepatan obat 53%, dan ketepatan dosis 83%. Metilprednisolon merupakan jenis obat yang paling besar menjadi penyebab terjadinya ketidaktepatan obat pada

terapi SLE yang diperoleh pasien di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum X Yogyakarta pada periode Januari-Desember 2011.

Untuk itu saya ingin menganalisa bagaimana penggunaan obat imunosupran pada pasien SLE di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang. Untuk penanganan SLE, diperlukan gabungan strategi pengobatan atau disebut pilar pengobatan. Pilar pengobatan SLE ini seyogyanya dilakukan secara bersamaan dan berkesinambungan agar tujuan pengobatan tercapai. Pilar pengobatan ini meliputi edukasi dan konseling, program rehabilitasi, pengobatan medikamentosa (OAINS, antimalaria, steroid, imunosupresan/ sitotoksik, dan terapi lain).

## 1. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang tersebut di atas, dapat dirumuskan masalah, yaitu :

1. Bagaimana karakteristik dari pasien SLE yang ada di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Golongan obat apa saja yang diresepkan untuk pasien SLE di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Obat imunosupresan apa saja yang diresepkan untuk pasien SLE di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang?
4. Bagaimana rasionalitas obat-obat yang diresepkan untuk pasien SLE tersebut?

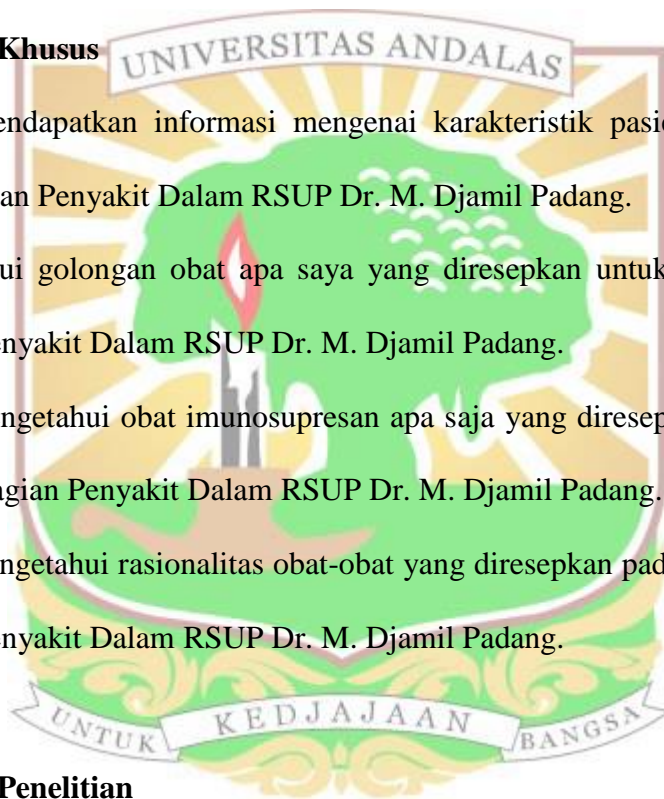
### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah agar mendapatkan informasi mengenai penyakit dan pengobatan pasien dengan Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang terutama berkaitan dengan pemakaian obat imunosupresan.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mendapatkan informasi mengenai karakteristik pasien dengan SLE pada Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui golongan obat apa saja yang diresepkan untuk pasien SLE di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Untuk mengetahui obat imunosupresan apa saja yang diresepkan oleh pasien SLE di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Untuk mengetahui rasionalitas obat-obat yang diresepkan pada pasien SLE di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.



#### 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi banyak pihak, yaitu sebagai berikut :

1. Bagi ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pola penggunaan obat imunosupresan dan rasionalitas obat-obat yang diberikan

pada pasien sistemik lupus eritematosus (SLE) di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

2. Bagi masyarakat/ Rumah Sakit/ Kebijakan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi rumah sakit terkait penetapan panduan klinis dalam pengobatan pasien dengan SLE di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

3. Bagi tenaga medis

Diharapkan adanya koordinasi antara tenaga medis dengan tenaga farmasi terkait obat imunosupresan yang tersedia di fasilitas kesehatan tersebut sehingga pasien akan mendapatkan pengobatan dan lama terapi yang tepat.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)**

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) merupakan kompleks penyakit yang mempengaruhi banyak sistem organ (multipel). Penyakit tersebut dominan menyerang etnis tertentu dan perempuan dibandingkan laki-laki dengan rasio 10:1. Etiopatogenesis SLE belum jelas diketahui (Prisilia, 2014).

Patogenesis SLE sangat kompleks melibatkan kelainan imun multipel termasuk fungsi abnormal sel B yang terus menerus membentuk antibodi dan membentuk sel T yang autoreaktif. Di samping itu terjadi pula pembersihan abnormal kompleks imun berakibat penumpukan dalam jaringan, aktivasi komplemen dan apoptosis sel cacat yang menyebabkan penumpukan autoantigen yang potensial. Hasil akhir proses diatas adalah induksi radang dan gagal organ termasuk ginjal, jantung, kulit dan sistem saraf (Khrisnan, 2007).

Faktor resiko dari penyakit SLE meliputi :

1. Faktor fisik/ kimia: penggunaan amin aromatik, hidrazin, obat-obatan (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin).
2. Faktor makanan: konsumsi lemak jenuh yang berlebihan, L- canavanine (kuncup dari elfalfa).
3. Agen infeksi: retrovirus, DNA bakteri/ endotoksin.
4. Hormon dan estrogen lingkungan (environmental estrogen): terapi sulih (HRT), pil kontrasepsi oral, dan paparan estrogen prenatal.

Dalam pengobatan pasien SLE seringkali terjadi kebingungan dalam proses pengelolaan SLE, terutama menyangkut obat yang akan diberikan, berapa dosis, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien. Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan adalah dengan ditetapkannya gambaran tingkat keparahan SLE. Penyakit SLE dapat dikategorikan ringan atau berat sampai mengancam nyawa, yaitu:

1. Kriteria SLE Ringan: secara klinis tenang, tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa, fungsi organ normal atau stabil (ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit). Contoh SLE dengan manifestasi arthritis dan kulit.
2. Penyakit SLE dengan tingkat keparahan sedang manakala ditemukan: nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II), trombositopenia (trombosit  $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), dan serositis mayor.
3. Penyakit SLE berat atau mengancam nyawa apabila ditemukan keadaan, yaitu:
  - Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.
  - Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, *shrinking lung*.
  - Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.
  - Ginjal: nefritis proliferatif dan atau membranous.
  - Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (*blister*).

- Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis, sindroma demielinasi.
- Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit  $<1.000/mm^3$ ), trombositopenia  $< 20.000/mm^3$  , purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.

Maka pengobatan SLE berdasarkan aktivitas penyakitnya adalah sebagai berikut:

### 1. Pengobatan SLE Ringan

Pilar pengobatan pada SLE ringan dijalankan secara bersamaan dan berkesinambungan serta ditekankan pada beberapa hal yang penting agar tujuan di atas tercapai, yaitu:

#### a. Obat-obatan:

- Penghilang nyeri seperti parasetamol 3 x 500 mg, bila diperlukan.
- Obat anti inflamasi non steroid (OAINS), sesuai panduan diagnosis dan pengelolaan nyeri dan inflamasi.
- Glukokortikoid topikal untuk mengatasi ruam (gunakan preparat dengan potensi ringan)
- Klorokuin basa 3,5-4,0 mg/kg BB/hari (150-300 mg/hari) (1 tablet klorokuin 250 mg mengandung 150 mg klorokuin basa) catatan periksa mata pada saat awal akan pemberian dan dilanjutkan setiap 3 bulan, sementara hidrosiklorokuin dosis 5- 6,5 mg/kg BB/ hari (200-400 mg/ hari) dan periksa mata setiap 6-12 bulan.

- Kortikosteroid dosis rendah seperti prednison < 10 mg/ hari atau yang setara.

- b. Tabir surya: Gunakan tabir surya topikal dengan *sun protection factor* sekurang-kurangnya 15 (SPF 15).

## 2. Pengobatan SLE Sedang

Pilar penatalaksanaan SLE sedang sama seperti pada SLE ringan kecuali pada pengobatan. Pada SLE sedang diperlukan beberapa rejimen obat-obatan tertentu serta mengikuti protokol pengobatan yang telah ada. Misal pada serosistis yang refrakter: 20 mg/ hari prednison atau yang setara (Gambar 5)

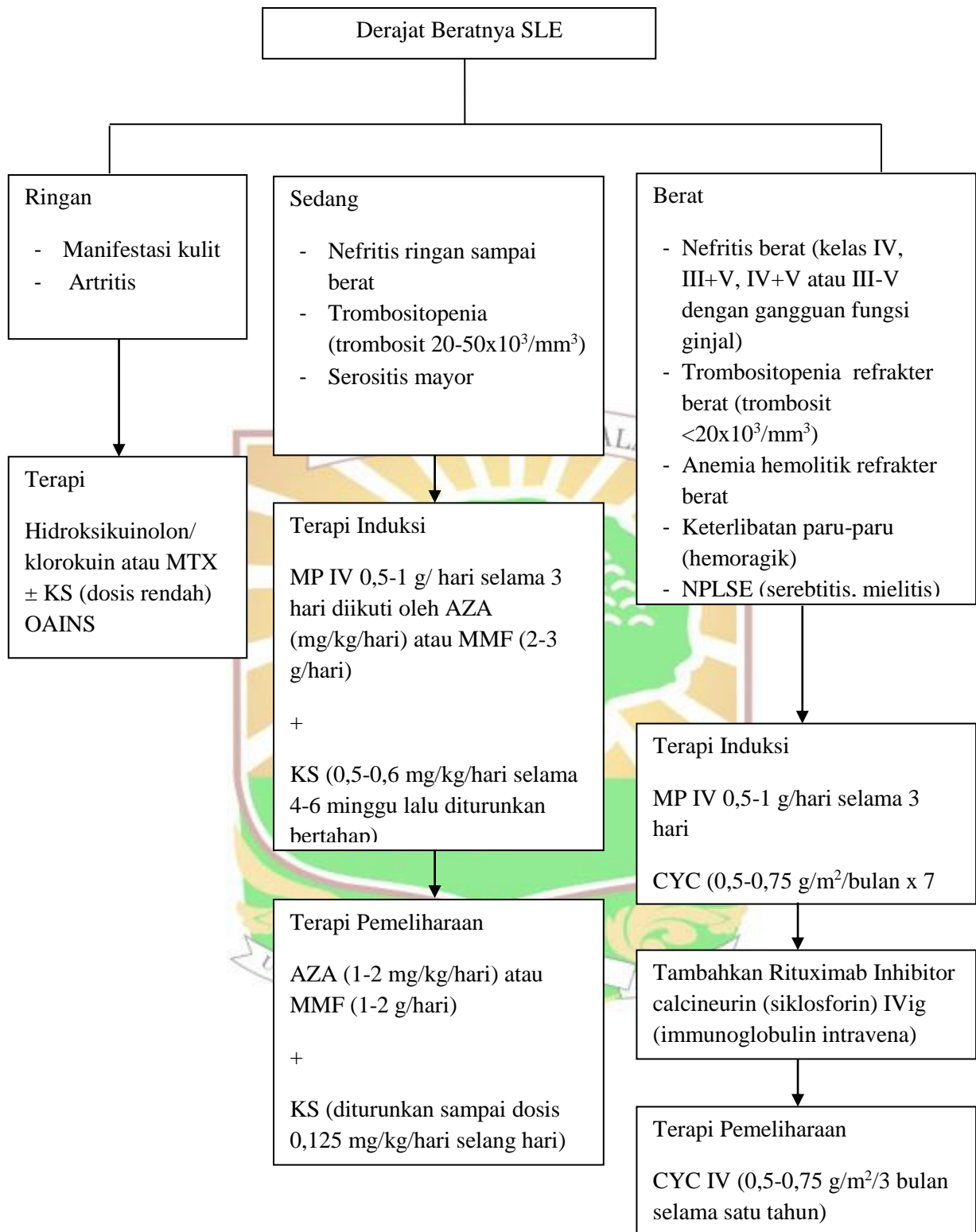
## 3. Pengobatan SLE Berat atau Mengancam Nyawa

Pilar pengobatan sama seperti pada SLE ringan kecuali pada penggunaan obat-obatannya. Pada SLE berat atau yang mengancam nyawa diperlukan obat-obatan seperti tercantum pada gambar 5.

Pengobatan immunosupresif merupakan pengobatan utama bagi SLE berat dan telah terbukti efektif mengurangi beberapa gejala sisa SLE termasuk penyakit ginjal stadium akhir namun tidak terbukti memperbaiki morbiditas dan mortalitas. Disamping itu pengobatan tersebut dapat meningkatkan risiko infeksi serius, toksik terhadap jaringan dan organ di luar sistem imun (Kytтарыs, 2007).

Obat harus efektif dan aman dengan memperhatikan tahapan patofisiologi perkembangan autoimun, respons imun abnormal yang terus menerus dan kerusakan jaringan akibat imunitas yang dibutuhkan untuk mengenal dan menentukan sasaran sangat spesifik (Kytтарыs, 2007).





Gambar 6. Algoritma Penatalaksanaan Penyakit SLE

## 2.2 Imunosupresan

Imunosupresan adalah kelompok obat yang digunakan untuk menekan respon imun seperti pencegah penolakan transpalansi, mengatasi penyakit autoimun dan mencegah hemolisis rhesus dan neonatus. Sebagian dari kelompok ini bersifat sitotokis dan digunakan sebagai antikanker. Imunosupresan merupakan zat-zat yang justru menekan aktivitas sistem imun dengan jalan interaksi di berbagai titik dari sistem tersebut. Imunosupresan digunakan untuk tiga indikasi utama yaitu, transplantasi organ, penyakit autoimun, dan pencegahan hemolisis Rhesus pada neonatus (Tassiulas, 2009).

Penyakit autoimun berkembang bila sistem imun mengalami sensitisasi oleh protein endogen dan menganggapnya sebagai protein asing. Hal ini merangsang pembentukan antibodi atau perkembangan sel T yang dapat bereaksi dengan antigen endogen. Efektivitas terapi imunosupresan tergantung dari jenis penyakit, dan umumnya kurang efektif dibanding dengan pencegahan reaksi transplantasi atau pencegahan reaksi hemolitik rhesus. Berbagai penyakit autoimun seperti ITP (*idiopathic thrombocytopenic purpura*), anemia hemolitik autoimun, dan glomerulonefritis akut, umumnya memberi respon cukup baik terhadap pemberian prednison saja. Untuk kasus berat diperlukan penambahan obat sitotoksik (Vasudevan, 2011).

### ***Respon imun***

Ada dua sistem pertahanan (imunitas), yaitu imunitas nonspesifik dan imunitas spesifik. Imunitas nonspesifik merupakan mekanisme pertahanan terdepan yang meliputi komponen fisik berupa keutuhan kulit dan mukosa; komponen biokimiawi seperti asam lambung, lisozim, komploment; dan

komponen seluler nonspesifik seperti netrofil dan makrofag. Netrofil dan makrofag melakukan fagositosis terhadap benda asing dan memproduksi berbagai mediator untuk menarik sel-sel inflamasi lain di daerah infeksi. Selanjutnya benda asing akan dihancurkan dengan mekanisme inflamasi. Imunitas spesifik memiliki karakteristik khusus antara lain kemampuannya untuk bereaksi secara spesifik dengan antigen tertentu; kemampuan membedakan antigen asing dengan antigen sendiri; dan kemampuan untuk bereaksi lebih cepat dan lebih efisien terhadap antigen yang sudah dikenal sebelumnya. Respon imun spesifik ini terdiri dari dua sistem imun, yaitu imunitas seluler dan imunitas humoral. Imunitas seluler melibatkan sel limfosit T, sedangkan imunitas humoral melibatkan limfosit B dan sel plasma yang berfungsi memproduksi antibodi.

Prinsip umum penggunaan immunosupresan untuk mencapai hasil terapi yang optimal adalah sebagai berikut:

1. Respon imun primer lebih mudah dikendalikan dan ditekan dibandingkan dengan respon imun sekunder. Tahap awal respon primer mencakup: pengolahan antigen, sintesis limfokin, proliferasi dan diferensiasi sel-sel imun. Tahap ini merupakan yang paling sensitif terhadap obat immunosupresan. Sebaliknya, begitu terbentuk sel memori, maka efektifitas obat immunosupresan akan jauh berkurang.
2. Obat immunosupresan memberikan efek yang berbeda terhadap antigen yang berbeda. Dosis yang dibutuhkan untuk menekan respon imun terhadap suatu antigen berbeda dengan dosis untuk antigen lain.
3. Penghambatan respon imun lebih berhasil bila obat immunosupresan diberikan sebelum paparan terhadap antigen. Sayangnya, hampir semua penyakit

autoimun baru bisa dikenal setelah autoimunitas berkembang, sehingga relatif sulit diatasi (Ostensen, 2006).

Respon imun dibagi dalam dua fase:

a. Fase pertama adalah fase induksi, yang meliputi:

Fase pengolahan antigen oleh makrofag, dan pengenalan antigen oleh limfosit imunokompeten. Fase proliferasi dan diferensiasi sel B dan sel T.

b. Fase kedua adalah fase produksi, yaitu fase sintesis aktif antibodi dan limfokin.

Berdasarkan respon imun, imunosupresan dibagi menjadi tiga kelas:

Kelas I: harus diberikan sebelum fase induksi yaitu sebelum terjadi perangsangan oleh antigen. Kerjanya merusak limfosit imunokompeten. Jika diberikan setelah terjadi perangsangan oleh antigen, biasanya tidak diperoleh efek imunosupresif sehingga respon imun dapat berlanjut terus.

Kelas II: harus diberikan dalam fase induksi, biasanya satu atau dua hari setelah perangsangan oleh antigen berlangsung. Obat golongan ini bekerja mengambat proses diferensiasi dan proliferasi sel imunokompeten, misalnya antimetabolit.

Kelas III: memiliki sifat dari kelas I dan II. Jadi golongan ini dapat menghasilkan imunosupresi bila diberikan sebelum maupun sesudah adanya perangsangan oleh Antigen.

### **2.3 Obat-Obat Imunosupresan yang digunakan pada SLE**

Ada empat kelompok obat imunosupresan yang digunakan, yaitu:

1. Kortikosteroid

Kortikosteroid (glukokortikoid) merupakan immunosupresan kuat yang digunakan sebagai obat tunggal atau dalam kombinasi dengan immunosupresan lain untuk mencegah reaksi penolakan transplantasi dan untuk mengatasi penyakit autoimun. Prednison dan prednisolon merupakan glukokortikoid yang paling sering digunakan (Jacobs, 2009). Glukokortikoid dapat menurunkan jumlah limfosit secara cepat, terutama bila diberikan dalam dosis besar (Buttgereit, 2002). Penggunaan kortikosteroid dalam jangka panjang sering menimbulkan berbagai efek samping seperti meningkatnya risiko infeksi, ulkus lambung/ duodenum, hiperglikemia, dan osteoporosis (Hoes, 2007).

a. Prednisolon

Prednisolon banyak digunakan pada onkologi. Prednisolon memberi efek yang nyata sebagai antitumor pada leukemia limfoblastik akut, penyakit Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin. Prednisolon berperan untuk meringankan gejala pada penyakit kanker stadium akhir, meningkatkan nafsu makan dan memberikan perasaan sehat.

b. Metilprednisolon

Metilprednisolon adalah obat yang digunakan untuk mengurangi peradangan, alergi, dan autoimun yang disebabkan oleh berbagai penyakit. Metilprednisolon adalah salah satu jenis obat kortikosteroid yang dapat menekan sistem kekebalan tubuh dan mengurangi reaksi peradangan serta gejalanya, seperti pembengkakan, nyeri, atau ruam. Obat ini biasanya digunakan untuk mengatasi peradangan (inflamasi) dalam berbagai penyakit, misalnya penyakit Crohn, kolitis ulseratif, alergi, asma, serta jenis-jenis kanker tertentu. Di samping itu, metilprednisolon juga dapat digunakan

sebagai terapi pengganti hormon bagi orang-orang yang tubuhnya tidak bisa memproduksi steroid secara memadai.

## 2. Inhibitor kalsineurin

Siklosporin dan takrolimus memiliki struktur kimia yang berbeda namun bekerja dengan mekanisme yang sama, yaitu menghambat kalsineurin. Di dalam sitoplasma limfosit T (CD4), siklosporin berikatan dengan siklofilin, sedangkan takrolimus dengan FK506-binding protein (FKBP). Ikatan ini selanjutnya menghambat fungsi kalsineurin. Kalsineurin adalah enzim fosfatase dependent kalsium dan memegang peranan kunci dalam defosforilasi protein regulator di sitosol, yaitu NFATc (*nuclear factor of activated T cell*). Siklosporin sangat berperan meningkatkan keberhasilan transplantasi. Siklosporin juga bermanfaat pada beberapa penyakit autoimun seperti sindrom Behcet, uveitis endogen, psoriasis, dermatitis atopik, rematoid arthritis, penyakit Crohn, dan sindrom nefrotik. Siklosporin diberikan jika terapi standar dengan kortikosteroid gagal. Dalam banyak kasus di atas, siklosporin dikombinasi dengan kortikosteroid. Takrolimus digunakan dengan indikasi yang sama dengan siklosporin, terutama untuk transplantasi hati, ginjal, dan jantung. Takrolimus kira-kira 100x lebih aktif dibandingkan siklosporin.

### a. Siklosporin

Siklosporin merupakan profilaksis reaksi penolakan organ pada transplantasi ginjal, hati, jantung, digunakan bersamaan dengan azatioprin dan atau kortikosteroid; arthritis reumatoid berat dan aktif yang tidak respon terhadap metotreksat.

b. Takrolimus

Digunakan bersama dengan kortikosteroid adrenal dan mikofenolat mofetil pada pencegahan penolakan organ pada penerima transplantasi hati dan ginjal, pengobatan penolakan transplantasi hati atau ginjal, *allograft* yang gagal diatasi dengan imunosupresan lain.

3. Sitotoksik

Sebagian besar obat sitotoksik digunakan sebagai antikanker. Beberapa diantaranya digunakan sebagai imunosupresan untuk mencegah penolakan transplantasi dan pengobatan penyakit autoimun. Ada beberapa obat sitotoksik termasuk imunosupresan untuk terapi SLE.

a. Azatioprin

Azathioprin termasuk kelompok obat imunosupresan yang cara kerjanya adalah menurunkan sistem kekebalan tubuh alami seseorang. Azathioprin seringkali digunakan untuk mencegah sekaligus mengatasi reaksi penolakan tubuh terhadap transplantasi organ dan digunakan untuk pengobatan beberapa kondisi autoimun, umumnya bila penggunaan kortikosteroid tunggal tidak memberi hasil yang cukup baik. Azathioprin dimetabolisme menjadi merkaptopurin dan dosisnya sebaiknya dikurangi bila digunakan bersama allopurinol.

Pemeriksaan darah dan monitor gejala mielosupresi perlu dilakukan pada penggunaan azatioprin jangka panjang. Enzim thiopurin metil transferase (TPMT) memetabolisme azatioprin, resiko mielosupresi meningkat dengan rendahnya aktivitas enzim ini, yaitu pada sebagian kecil pasien yang mempunyai sifat *homozygous* dengan aktivitas enzim TPMT rendah.

b. Mikofenolat mofetil

Merupakan derivat semisintetik dari asam mikofenolat yang diisolasi dari jamur *Penicillium glaucum*. Asam mikofenolat adalah penghambat kuat inosin monofosfat dehidrogenase, diindikasikan untuk profilaksis penolakan akut pada transplantasi ginjal/ jantung jika dikombinasi dengan siklosporin dan kortikosteroid. Terdapat bukti bahwa dibandingkan dengan regimen yang mengandung azatioprin, mikofenolat mofetil dapat mengurangi risiko episode penolakan akut, risiko infeksi oportunistik (khususnya akibat serangan invasif sitomegalovirus pada jaringan) dan kelainan darah seperti leukopenia dapat meningkat.

Mikofenolat mofetil bekerja menghambat enzim *inosine monophosphate dehidrogenase* (IMPDH) pada sintesis purin.<sup>5,11,12</sup> Sebagaimana diketahui, sintesis purin dalam sel atau jaringan dapat terjadi melalui dua jalur utama, yaitu jalur *de novo* (*de novo pathways*) dan jalur “penyelamatan” (*salvage pathways*). Penentuan jalur yang digunakan bergantung pada enzim *hypoxanthine- guanine phosphoribosyltransferase* (HGPRTase). Limfosit B dan T tergantung pada jalur *de novo*, sedangkan sel lain dapat menggunakan jalur *salvage*. Dengan demikian, dapat dimengerti bahwa sintesis purin melalui jalur *de novo* sangat penting untuk respons proliferasi limfosit T dan B terhadap mitogen. Jalur *salvage* yang dikatalisasi HGPRTase tidak diperlukan dalam proliferasi limfosit dan pada jalur ini diperlukan 5-*phosphoribosil-1-pyrophosphate* (PRPP).<sup>5</sup>

Jalur *de novo* dimulai dengan pembentukan nukleotida purin ribosa fosfat yaitu PRPP yang berasal dari sintesis ribosa-5P dan adenosin trifosfat



(adenosine triphosphate, ATP) oleh enzim *5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase (PRPP synthase)*. PRPP akan diubah menjadi inosin monofosfat (*inosine monophosphate, IMP*). IMP ini dapat juga berasal dari adenosin monofosfat (AMP) oleh enzim adenosin deaminase (ADA). IMP akan diubah menjadi guanosin monofosfat (GMP) oleh enzim *inosine 5-monophosphate dehydrogenase (IMPDH)*.

Enzim ribonukleotida difosfat reduktase akan mengubah ribonukleotida difosfat (ADP dan GDP) menjadi deoksiribonukleotida difosfat (dADP dan dGDP), yang selanjutnya difosforilasi menjadi dATP dan dGTP. Defisiensi ADA dapat menyebabkan penurunan jumlah dan fungsi limfosit T dan B, tetapi jumlah neutrofil, eritrosit, dan trombosit normal. Nukleotida guanosin (GMP, GDP, dan GTP) dan deoksiGTP (dGTP) akan menstimulasi enzim *PRPP synthetase* dan ribonukleotida reduktase dalam limfosit, sedangkan AMP, adenosin difosfat (*adenosine diphosphate, ADP*), dan dATP menghambat enzim *PRPP synthetase* dan ribonukleotida reduktase. Kelebihan nukleotida adenosin dan atau kekurangan nukleotida guanosin dapat menurunkan *pool* PRPP. Peningkatan dATP dan atau pengurangan dGTP dapat menghambat aktivitas ribonukleotida reduktase, sehingga menurunkan *pool* substrat yang diperlukan untuk aktivitas polimerase DNA. Dengan kata lain, nukleotida guanosin dan deoksiguanosin dibutuhkan untuk respons proliferasi limfosit terhadap stimulasi antigenik dan mitogenik, sedangkan peningkatan nukleotida adenosin dan deoksiadenosin dapat menghambat proliferasi. Kekurangan GMP (serta GTP dan dGTP) oleh inhibisi IMPDH akan menimbulkan efek antiproliferatif limfosit.

Mikofenolat mofetil adalah prodrug yang dengan cepat dihidrolisis menjadi bentuk aktif, yaitu asam mikofenolat (*mycophenolic acid, MPA*). MPA akan dimetabolisme menjadi bentuk inaktif, yaitu glukuronida fenolik inaktif (*mycophenolic acid glucuronide, MPAG*). Kurang dari 1% MPA diekskresi melalui urin dan >87% diekskresi melalui urin dalam bentuk MPAG. Konsentrasi MPA dan MPAG akan meningkat pada insufisiensi ginjal.

Sebagai inhibitor, mikofenolat mofetil bekerja secara selektif, tidak kompetitif, dan reversibel.<sup>5,11,12</sup> Mikofenolat mofetil mengurangi *pool* GTP dalam limfosit dan monosit,<sup>5</sup> menghambat proliferasi dan fungsi limfosit dan monosit serta menghambat pembentukan antibodi oleh limfosit B. Efek antiproliferatif Mikofenolat mofetil disebabkan oleh berkurangnya atau tidak adanya GTP dan atau dGTP. Mikofenolat mofetil juga menghambat rekrutmen limfosit dan monosit ke tempat inflamasi, menghambat migrasi sel, serta menghambat produksi sitokin dan *growth factor* dari limfosit dan makrofag seperti *transforming growth factor-β* (*proinflammatory peptide growth factor*), *platelet-derived growth factor*, dan *tumor necrosis factor-α*.<sup>5,13</sup> Mikofenolat mofetil dapat juga menurunkan jumlah fibronektin dan jaringan kolagen pada interstitial ginjal sehingga mengurangi fibrosis.

Mikofenolat mofetil menghambat glikosilasi molekul adhesi selular dengan mengikat limfosit teraktivasi ke sel endotel teraktivasi.<sup>5,12,13</sup> Mikofenolat mofetil akan mengurangi GTP dan menghambat transfer fukosa dan manosa ke glikoprotein, yang merupakan molekul adhesi yang diperlukan untuk melekatkan leukosit ke sel endotel. Selain itu, Mikofenolat mofetil juga menghambat glikosilasi pasase protein yang disintesis melalui aparat Golgi

dan vesikel sekretori. Pasase vesikel ini diatur oleh GTPase dan penurunan GTP akan menghalangi proses ini. Molekul adhesi permukaan, selektin, berperan pada interaksi awal antara leukosit dan sel endotel.

Mikofenolat mofetil juga menekan respons limfosit T terhadap sel allogenik dan antigen lain dan dapat menginduksi apoptosis limfosit T teraktivasi. Telah diketahui bahwa protein-G dapat mempengaruhi transduksi sinyal mitogenik terhadap limfosit T, dan penurunan GTP dapat mempengaruhi sistem transduksi tersebut.

Selain mengurangi nukleotida guanosin, mikofenolat mofetil juga mengurangi tetrahidrobiopterin, yaitu kofaktor terhadap bentuk *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Dengan demikian, Mikofenolat mofetil menekan produksi iNOS oleh *nitric oxide* dan, akibatnya, terjadi kerusakan jaringan yang dimediasi oleh peroksinitrit. Mikofenolat mofetil juga mengurangi kadar GTP dalam monosit dan menekan sintesis DNA di dalam sel darah perifer. Efek jangka lama mikofenolat mofetil dapat menurunkan produksi sitokin pro-infl amatorik dan meningkatkan produksi antagonis reseptor IL-1. MMF tidak menghambat *GMP synthetase*, enzim yang mengubah XMP menjadi GMP,5 dan tidak mempengaruhi eritropoiesis karena pada eritrosit, sintesis purin terjadi melalui jalur *salvage*.

Pemakaian mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil sebagai terapi sindrom nefrotik resisten steroid atau relaps pertama kali digunakan oleh Briggs dkk. (1998). Mereka melaporkan 8 pasien dewasa dengan sindrom nefrotik yang terdiri dari 2 kelainan minimal, 1 glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS), 3 nefropati membranosa, dan 2

dengan nefritis lupus. Mikofenolat mofetil diberikan baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan steroid dosis rendah dan menyebabkan penurunan proteinuria dan stabilisasi kreatinin serum.

Pada tahun 2002, Choi dkk., melaporkan 46 pasien dewasa dengan sindrom nefrotik bermasalah yang diobati dengan Mikofenolat mofetil selama >3 bulan. Dengan pemberian MMF, terdapat penurunan proteinuria atau rasio Up/c secara bermakna dari 4,7 menjadi 1,1; peningkatan albumin serum secara bermakna dari 3,4 menjadi 4,1 g/dL, kolesterol serum turun dari 270 menjadi 220 mg/dL, dan terdapat perbaikan fungsi ginjal pada 4 dari 23 pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal. Tujuh pasien mengalami remisi total, 17 pasien mengalami remisi parsial, 5 pasien mengalami penurunan proteinuria. Sebanyak 16 pasien sindrom nefrotik mengalami perbaikan menjadi nonnefrotik. Sebagai kesimpulan, pada sebagian besar pasien glomerulopati primer, Mikofenolat mofetil dapat ditoleransi dan dapat memperbaiki sindrom nefrotik dengan fungsi ginjal yang tetap stabil.

c. Siklofosfamid

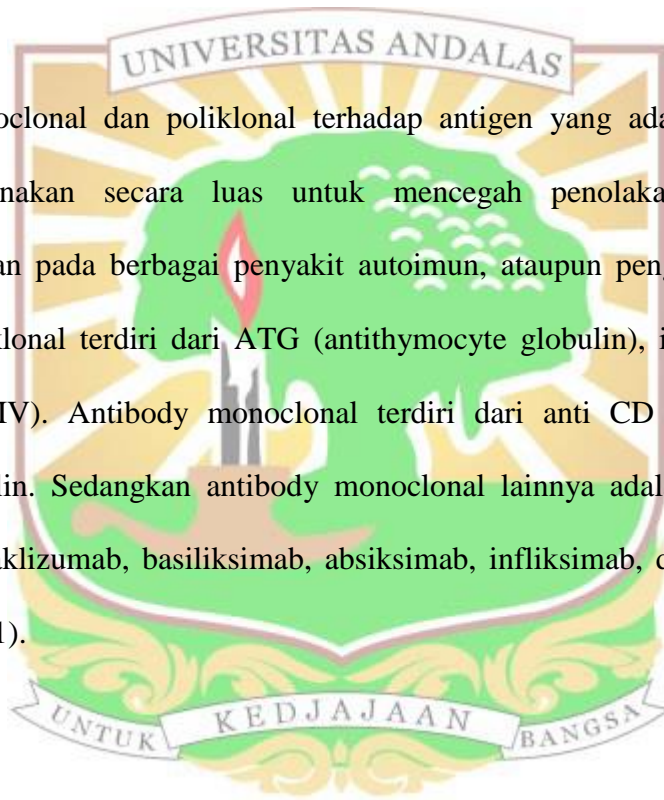
Merupakan alkilator golongan mustar nitrogen yang menyebabkan alkilasi pada DNA sehingga menghambat sintesis dan fungsi DNA. Sel B dan T sama-sama dihambat tetapi toksisitasnya lebih besar pada sel B sehingga efek obat ini lebih nyata pada penekanan imunitas humoral. Dalam dosis besar, obat ini digunakan sebagai antikanker. Pada dosis yang lebih kecil digunakan sebagai pengobatan penyakit autoimun seperti SLE, granulomatosis Wegener, ITP, arthritis rematoid, dan sindrom nefrotik (Steinberg, 2011).

d. Metotreksat

Obat ini bekerja dengan menghambat enzim dihidrofolat reduktase, sehingga menghambat sintesis timidilat dan purin. Metotreksat merupakan obat antikanker yang digunakan sebagai obat tunggal atau kombinasi dengan sikloposin untuk mencegah penolakan transplantasi. Obat ini juga berguna untuk mengatasi penyakit autoimun dan merupakan lini kedua pengobatan arthritis rematoid dan psoriasis yang refrakter terhadap terapi standar.

4. Antibodi

Antibodi monoklonal dan poliklonal terhadap antigen yang ada di permukaan limfosit digunakan secara luas untuk mencegah penolakan transplantasi (mayoritas) dan pada berbagai penyakit autoimun, ataupun pengobatan kanker. Antibodi poliklonal terdiri dari ATG (antithymocyte globulin), immunoglobulin intravena (IGIV). Antibody monoklonal terdiri dari anti CD 3 dan Rh<sub>0</sub> (D) immunoglobulin. Sedangkan antibody monoklonal lainnya adalah trastuzumab, rituksimab, daklizumab, basiliximab, absiximab, infliksimab, dan adalimumab (Navarra, 2011).



## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Waktu dan Tempat Penelitian**

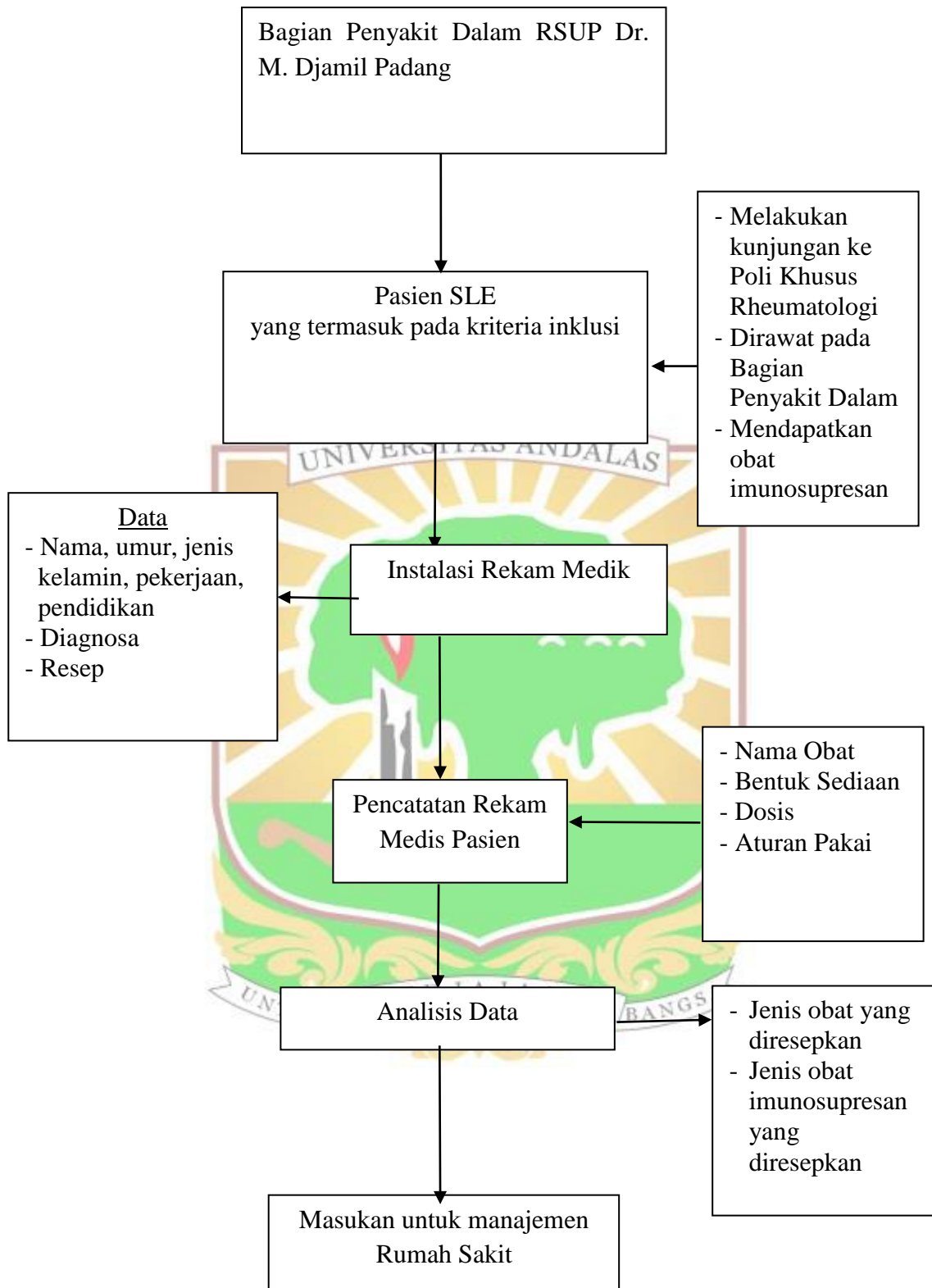
Penelitian dilakukan sejak pembuatan proposal ini yaitu, dimulai dari bulan Juli 2017 sampai dengan bulan September 2017 di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang.

#### **3.2 Jenis Penelitian**

Ini adalah penelitian retrospektif deskriptif, yaitu penelitian yang datanya sudah terjadi sebelumnya. Metode deskriptif dapat diartikan sebagai prosedur pemecahan masalah yang diselidiki dengan menggambarkan keadaan subjek atau objek dalam penelitian dapat berupa orang, lembaga, masyarakat dan yang lainnya yang pada saat sekarang berdasarkan fakta-fakta yang tampak atau apa adanya. Dalam buku Metode Penelitian (Sugiyono, 2005) menyatakan bahwa metode deskriptif adalah suatu metode yang digunakan untuk menggambarkan atau menganalisis suatu hasil penelitian tetapi tidak digunakan untuk membuat kesimpulan yang lebih luas. Penelitian ini dilakukan untuk melihat bagaimana pola penggunaan obat imunosupresan pada pasien SLE tersebut.

#### **3.3 Kerangka Konsep Operasional Penelitian**

Bahan penelitian yang digunakan adalah rekam medik pasien dengan diagnosis SLE di Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang selama periode Januari-Desember 2016.



Gambar 7. Kerangka konsep operasional penelitian

Pengambilan data dilakukan secara retrospektif meliputi tatalaksana pengobatan SLE dan karakteristik pasien. Tatalaksana pengobatan pasien meliputi jenis golongan obat yang diberikan dalam terapi, variasi penggunaan obat dalam terapi, dan dosis pemberian obat. Karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, status pernikahan, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan penyakit penyerta jika ada.

### **3.4 Penetapan Sampel yang Akan Dievaluasi**

Sampel yang dipilih adalah pasien dengan diagnosa SLE dan mendapatkan obat imunosupresan di Bagian Penyakit Dalam dan Poli Khusus Rheumatologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan Januari 2016 sampai dengan Desember 2016.

### **3.5 Metode Pengumpulan Data**

Pengambilan data dilakukan dengan pencatatan dari Rekam Medik pasien di RSUP Dr. M. Djamil meliputi data nama obat yang digunakan, dosis obat yang diresepkan, dan data karakteristik pasien. Alat penelitian yang digunakan berupa lembar pengumpul data dan tabel bantu untuk mengolah data.

### **3.6 Data Yang Dikumpulkan**

Data yang akan dikumpulkan dalam penelitian ini adalah:

- a. Jenis obat yang diresepkan untuk pasien SLE.
- b. Jenis obat imunosupresan yang diresepkan untuk pasien SLE.
- c. Dosis obat imunosupresan yang diterima pasien.



- d. Identifikasi karakteristik pasien, meliputi: diagnosa dan komplikasi (jika ada), umur, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan.

### **3.7 Analisis Data**

Data yang diperoleh akan dianalisa secara deskriptif. Adapun parameter yang dianalisa adalah jenis, dosis, dan jumlah obat imunosupresan yang diterima pasien dan identifikasi pasien (jenis kelamin, umur, pekerjaan, pendidikan) dan rasionalitas obat yang diresepkan.

