

P-ISSN 1693-8666

E-ISSN 2657-1420

available at <http://journal.uii.ac.id/index.php/JIF>

Scientific Journal of Pharmacy

JIF **JURNAL
ILMIAH
FARMASI**

JIF | Edisi 2 | Agustus - Desember 2021 | Hal. 107 - 225



**UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA**

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jl. Kaliurang Km. 14,4
Yogyakarta 55584
Telp. (0274) 896439 ext. 3047
Email. jif@uii.ac.id

JURNAL ILMIAH FARMASI
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

PIMPINAN UMUM/ PENANGGUNG JAWAB
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

WAKIL PIMPINAN UMUM/ WAKIL PENANGGUNG JAWAB
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UII

Editor in Chief

Dr. apt. Arba P. Ramadani, M.Sc.

Managing Editors

apt. Annisa Fitria, M.Sc.

apt. Cynthia Astiti Putri, M.Si.

Editorial Board

apt. Pinus Jumaryatno, M.Phil, Ph.D.

Prof. Dr. Is Fatimah

Prof. Dr. apt. Abdul Rohman, M.Si.

Dr. rer. nat. Ronny Martien, M.Si.

Prof. Patrick A Ball

Dr. Hana Morissey

Prof. Muhammad Taher

Assoc. Prof. Che Suraya Zin

Assoc. Prof. Deny Susanty

Dr. Matthew Bertin

Dr. Mohammed Hada

Dr. Tommy Julianto

Reviewers

Dr. apt. Vitarani Dwi Ananda Ningrum

apt. Suci Hanifah, Ph.D.

Dr. apt. Farida Hayati, M.Si.

Dr. apt. Lutfi Chabib, M. Sc.

Dr. apt. Siti Zahliyatul Munawiroh

apt. Saepudin, Ph.D.

Dr. apt. Asih Triastuti, M. Pharm.

Dr. apt. Yandi Syukri, M.Si.

Dr. Noor Fitri, M.Si.

apt. Eka Noviana, Ph.D.

Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M. Kes.

Dr. apt. Bangunawati Rahajeng, M. Si.

Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M. Sc.

Dr. F.V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. Dr.

apt. Y. Lannie Hadisoewignyo, M.Si.

apt. Purwanto, M.Sc., Ph.D

Dr. Dwiwarso Rubiyanto, M.Si.

apt. Puguh Indrasetiawan, Ph.D.

Penerbit

Jurusan Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Alamat Penerbit

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jl. Kaliurang Km. 14,4 Yogyakarta 55584
Telp. (0274) 896439 ext. 3047
Email: jif@uii.ac.id
<https://journal.uui.ac.id/index.php/JIF>

DAFTAR ISI

Susunan Redaksi	i
Daftar Isi	ii
Pengantar Dari Dewan Editor	iii
Identification of waste: DOWNTIME in the outpatient prescription services at the pharmacy installation of Rumah Sakit Islam Siti Hajar Mataram Nur Atikah, Sari Nanchi Parhatiwi, Ajeng Dian Pertiwi, Evi Fatmi Utami, Firman	107-114
Cost consequences analysis of hypertensive outpatients: a study in a private hospital in Yogyakarta special province Dinasari Bakti Pratidina, Fithria Dyah Ayu Suryanegara, Diesty Anita Nugraheni	115-126
Correlation between potassium administration and resolution in patients with diabetic ketoacidosis Rina Oktaviani, Zullies Ikawati, Nanang Munif Yasin	127 - 136
Anti-inflammatory activity of the topical formulation of <i>Drymoglossum piloselloides</i> (L) Presl. extract on mice Putu Era Sandhi Kusuma Yuda, Ni Putu Dewanty Suwirtawati, Ni Luh Kade Arman Anita Dewi	137 - 144
Kaolin in Pharmaceutical Preparations: A Review Rezkia Azka Kamila	145 - 159
The design of bioactive marine peptides as a HIV-1 protease inhibitor Taufik Muhammad Fakhri, Mentari Luthfika Dewi1	160 - 171
The use of anti-hyperlipidemia in a private hospital in Yogyakarta during 2013- 2019 Yosi Febrianti, Saepudin, Dian Medisa, Haryo Tetuko, Siti Nurul Fadhillah Hasanah	172 - 180
Potential drug interactions analysis of COVID-19 patients at a hospital in West Java Larasati Arrum Kusumawardani, Nisa Maria, Yumna Nabila Fanani	181 -196
Review: Neuroprotective effect of herbal plant extracts against Parkinson's disease Syifa Fitriyanda Salsabila, Widhya Aligita, Yani Mulyani	197 - 209
The identification of drug related problems (DRPs) using profilaxis antibiotics in orthopedic surgical patients at a Government Hospital in Yogyakarta Happy Elda Murdiana	210 - 225

**PENGANTAR DEWAN
EDITOR**

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah Ta'ala yang telah menganugerahkan kesempatan dan kekuatan, sehingga Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF) Vol. 17 No. 2 Tahun 2021 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat empat artikel pada kelompok Farmasi Sains dan enam artikel dari kelompok klinis. Artikel yang disajikan pada kelompok Farmasi Klinis mengulas tentang topik efektivitas terapi pada pasien di rumah sakit. Sedangkan artikel pada kelompok Farmasi Sains diantaranya mengetengahkan topik formulasi sediaan obat dari bahan alam.

Besar harapan kami semua artikel yang disajikan dalam edisi ini dapat memberikan manfaat dan menambah wawasan pembaca mengenai perkembangan penelitian dan wacana di bidang farmasi dan kesehatan. Saran dan kritik membangun dari pembaca kami harapkan. Begitu pula, kami mengundang pembaca untuk berpartisipasi mengirimkan artikel untuk dimuat dalam jurnal ini. Bagi pembaca yang berminat, dapat mencermati aturan pengiriman artikel yang sudah ditetapkan dan segera mengirimkannya ke alamat redaksi.

Akhirnya, kami ucapkan selamat membaca dan selamat mencermati, dan tak lupa kami mohon maaf apabila terdapat kesalahan dan kelalaian dalam penerbitan edisi ini.

Yogyakarta, Desember 2021

Dewan Editor

Identification of waste: DOWNTIME in the outpatient prescription services at the pharmacy installation of Rumah Sakit Islam Siti Hajar Mataram

Identifikasi *waste*: DOWNTIME pada pelayanan resep rawat jalan di instalasi farmasi Rumah Sakit Islam Siti Hajar Mataram

Nur Atikah^{1*}, Sari Nanchi Parhatiwi², Ajeng Dian Pertiwi², Evi Fatmi Utami², Firman³

¹ Poltekkes Kemenkes Surakarta, Surakarta, Indonesia

² Politeknik Medica Farma Husada Mataram, Mataram, Indonesia

³ Divisi Manajemen RS PKMK FK-KMK UGM, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponding author: ika.nuratikah01@gmail.com

Abstract

Background: The hospital pharmacy installation is a health service unit that is required to provide professional services and improve quality which is oriented towards achieving patient satisfaction. Waste identification in pharmaceutical services is important because it has an impact on stakeholder satisfaction.

Objective: Identifying waste using the DOWNTIME method for the outpatient prescription services at the pharmacy installation of Rumah Sakit Islam Siti Hajar Mataram.

Methods: The study used the cross-sectional design, with the population being all outpatients who were provided with pharmaceutical services during February – April 2019 as well as all staff. Data were tabulated and analyzed descriptively. Critical waste was obtained through questionnaires and the root causes of critical waste were obtained through in-depth interviews with 5-why methods.

Results: Waste waiting had the highest rate compared to other wastes, reaching 44% or 53 out of 121 respondents, followed by inventory (26%), extra processing (19%), transportation (14%), defects (14%), motion (13%), over production (8%), and non-utilized skills (7%). Meanwhile, from the staff respondents, waiting was also the highest waste (18%), followed by inventory (16%), motion (13%), over production (12%), transportation (12%), non-utilized skills (10%), extra processing (10%), and defects (9%). The root cause of waste waiting was the frequent drug unavailability due to delays in payment of services from the cooperating party to the hospital as well as the narrow service areas.

Conclusion: Waste waiting became the critical waste with the highest percentage of dissatisfaction in the patient respondents (44%) and staff respondents (18%).

Keywords: Waste, DOWNTIME, outpatient prescription services, pharmacy installation of RSI Siti Hajar Mataram

Intisari

Latar belakang: Instalasi farmasi rumah sakit (IFRS) merupakan unit pelayanan kesehatan yang diharuskan untuk melayani secara profesional dan meningkatkan mutu yang berorientasi pada tercapainya kepuasan pasien. Identifikasi *waste* dalam pelayanan kefarmasian penting, karena berdampak kepada kepuasan stakeholder.

Tujuan: Melakukan identifikasi *waste* dengan metode DOWNTIME di IFRS Rawat Jalan RSI Siti Hajar Mataram.

Metode: Desain penelitian adalah *cross sectional*, dengan populasi seluruh pasien rawat jalan yang diberikan pelayanan kefarmasian pada bulan Februari-April tahun 2019, dan seluruh staf IFRS. Data ditabulasi dan dianalisis secara deskriptif. Waste kritis diperoleh melalui penyebaran kuisioner dan akar penyebab *waste* kritis diperoleh melalui wawancara mendalam dengan metode 5 *why*.

Hasil: *Waste waiting* mendapat angka paling tinggi dibandingkan *waste* yang lainnya, dimana 44% atau 53 responden dari 121 responden. Kemudian disusul oleh *inventory* (26%), *extra preccesing* (19%), *transportation* (14%), *defect* (14%), *motion* (13%), *over production* (8%) dan *non-utilized skill* (7%). Bagi responden staf IFRS, *waiting* juga menjadi *waste* tertinggi (18%), diikuti oleh *inventory* (16%), *motion* (13%), *over production* (12%),

transportation (12%), *non-utilized skill* (10%), *extra processing* (10%), dan *defect* (9%). Akar penyebab *waste waiting* adalah sering terjadi kekosongan obat akibat keterlambatan pembayaran jasa pelayanan dari pihak kerjasama kepada rumah sakit serta area pelayanan yang sempit.

Kesimpulan: *Waste waiting* menjadi *waste* kritis dengan persentase ketidakpuasan tertinggi pada responden pasien (44%) dan pada responden staf (18%).

Kata kunci : *Waste*, DOWNTIME, pelayanan resep, pasien rawat jalan, IFRS RSI Siti Hajar Mataram

1. Pendahuluan

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang berfungsi menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Kemenkes, 2018). Menurut Undang- Undang Republik Indonesia nomor 44 tahun 2009 tentang rumah sakit, selain mempunyai fungsi sosial, rumah sakit harus diselenggarakan berdasarkan nilai kemanusiaan, etika dan profesionalitas, manfaat, keadilan, persamaan hak dan anti untuk diskriminasi, pemerataan, perlindungan serta dapat berorientasi kepada keselamatan pasien (Anonim, 2009). Layanan kefarmasian selain menjadi tuntutan profesionalisme juga dapat dilihat sebagai faktor mengevaluasi kepuasan pasien (Yaqin, 2017). Mengidentifikasi *waste* manajemen dalam kegiatan pelayanan kefarmasian penting adanya karena hal tersebut berdampak kepada kepuasan *stakeholder* (Putri, 2017).

Waste atau pemborosan dapat diartikan segala aktivitas tidak bernilai tambah dalam proses, dimana aktivitas-aktivitas itu hanya menggunakan sumber daya namun tidak memberikan nilai tambah kepada pelanggan. Semua *waste* harus dihilangkan atau minimal dikurangi, tidak hanya demi meningkatkan keselamatan pasien dan pegawai namun juga demi meningkatkan kepuasan pasien dan menekan biaya rumah sakit (Sari, 2018). *Waste* yang umum ditemukan termasuk dalam pelayanan rumah sakit yaitu *defect*, *over production*, *waiting*, *non-utilized skill*, *transportation*, *inventory*, *motion* dan *extra processing* atau disingkat DOWNTIME (Firman *et al.*, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan di Instalasi Farmasi Rawat Jalan RSI PKU Muhammadiyah Pekajangan dengan metode DOWNTIME ditemukan *waste* kritis atau pemborosan yang paling sering ditemukan adalah *motion* dengan presentase 19%. Hal tersebut disebabkan area farmasi yang tidak terlalu besar sehingga proses mencari perbekalan farmasi membutuhkan waktu lebih lama (Putri, 2017). *Waste* kritis *inventory* pun teridentifikasi di Instalasi Farmasi Rawat Jalan Rumah Sakit Anna Medika Bekasi. Hal tersebut disebabkan persediaan obat-obatan dan alat kesehatan yang menumpuk sehingga penataan barang menjadi sulit (Dima, 2015).

Penelitian identifikasi *waste* manajemen tidak pernah dilakukan sebelumnya di sarana pelayanan kesehatan di Mataram, khususnya instalasi farmasi RSI Siti Hajar Mataram. Tujuan penelitian ini adalah untuk identifikasi *waste* dengan metode DOWNTIME. Diharapkan hasil penelitian dan saran perbaikan dari penelitian ini dapat diterapkan sehingga membantu dalam

perbaikan manajemen instalasi farmasi dan meningkatkan kepuasan pasien terhadap pelayanan IFRS.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) Islam Siti Hajar Mataram, dengan menggunakan survei kuisioner dan observasi partisipasif.

2.1. Deskripsi subjek uji dan teknik pengumpulan sampel

Populasi dari penelitian ini adalah pasien rawat jalan dan staf IFRS yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien poli rawat jalan yang mendapatkan resep dokter dan menebusnya di IFRS RSI Siti Hajar Mataram pada bulan Februari-April tahun 2019, untuk staf Instalasi Farmasi Rawat Jalan RSI Siti Hajar Mataram dipilih yang telah bekerja minimal 1 tahun, sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dan staf yang tidak bersedia menjadi responden. Cara pengambilan sampel menggunakan teknik *Non-Random Accidental Sampling*.

Sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel deskriptif kategorik (Dahlan, 2013) yaitu:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan:

n = Ukuran sampel

$Z\alpha$ = Nilai standar dari Alpha, diperoleh dari table Z kurva normal. Untuk nilai standar Alpha 5% yaitu 1,96

P = Proporsi dari kategori yang menjadi *point of interest*, nilai yang diperoleh dari kepustakaan, studi pendahuluan atau asumsi. Nilai proporsi prevalensi dari penelitian *waste* atau pemborosan sebelumnya 19% (Putri, 2017)

Q = Proporsi, $Q = 1 - P$

d = Presisi penelitian, yaitu kesalahan prediksi proporsi yang masih dapat diterima, ditetapkan 7%

Berdasarkan perhitungan sampel, diperoleh minimal 121 sampel responden pasien rawat jalan di IFRS Siti Hajar Mataram, sedangkan untuk staf IFRS diambil seluruh populasi yaitu sebanyak 12 orang untuk mendukung analisis identifikasi *waste* dari pasien.

2.3. Deskripsi jalannya penelitian

Penelitian didahului dengan observasi langsung proses pelayanan yang terjadi di IFRS RSI Siti Hajar Mataram mulai pasien datang sampai selesai mendapatkan pelayanan. Tahap selanjutnya yaitu pengisian *informed consent* oleh staf dan pasien sebagai pernyataan kesediaan mengikuti penelitian, kemudian dilakukan penyebaran kuisioner. Kuisioner untuk pasien berisi kategori *waste* beserta

contoh aktivitas pelayanan dari staf IFRS yang mewakili gambaran *waste* yang terjadi, kemudian terdapat kolom pernyataan puas atau tidak puas dari bentuk aktivitas tersebut. Kuisisioner untuk staf IFRS berisi kategori *waste* beserta contoh aktivitas pelayanan yang biasa dilakukan staf IFRS yang mewakili gambaran *waste* yang terjadi, kemudian terdapat kolom peringkat dari setiap kategori *waste*. Tahap akhir yaitu wawancara mendalam dengan staf IFRS RSI Siti Hajar Mataram. Dari hasil kuisisioner diambil 3 *waste* yang mendapatkan persentase tertinggi dan dicari penyebab dari *waste* tersebut melalui wawancara. Wawancara menggunakan metode *five why* (5 *Why*), yaitu metode wawancara tidak terstruktur dan bebas dimana informasi diperoleh secara spontanitas mengenai pengembangan dan observasi yang diajukan kepada informan (Putri, 2017).

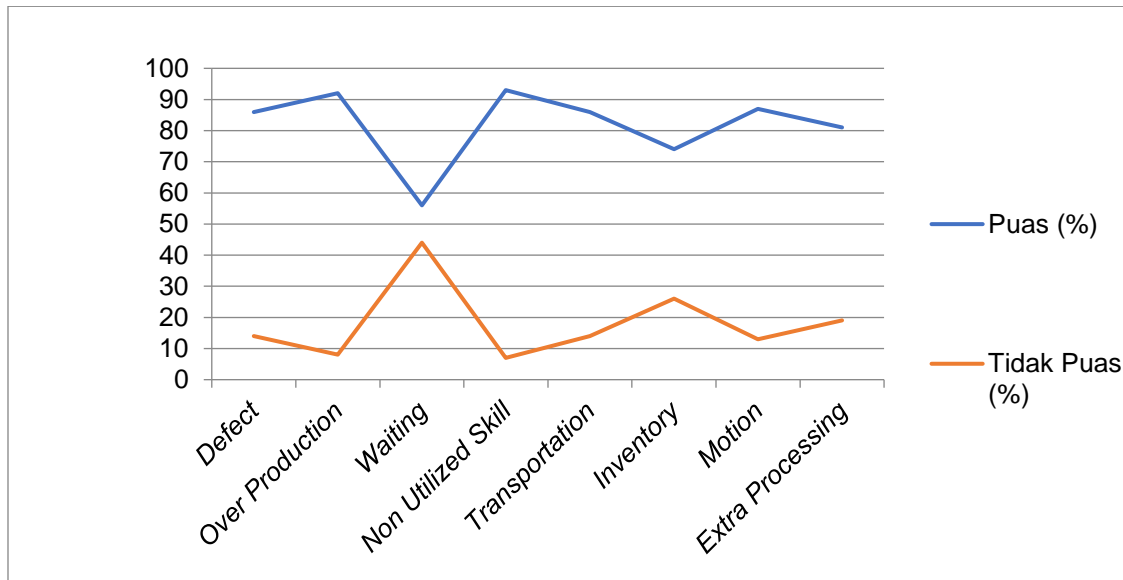
2.4. Analisis Data

Data yang diperoleh dari kuisisioner pasien diolah dengan menghitung persentase responden yang puas dan tidak puas, sehingga diperoleh *waste* yang mendapat persentase tertinggi dan akan menjadi *waste* kritis. Hasil kuisisioner staf akan diolah dengan metode Borda. Berdasarkan hasil wawancara yang dilakukan dengan responden Apoteker Penanggungjawab dapat diketahui penyebab *waste* kritis yang didapat dari hasil kuisisioner dengan responden pasien dan staf IFRS RSI Siti Hajar Mataram.

3. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil kuisisioner dengan responden pasien diperoleh *waste waiting* mendapat angka ketidakpuasan pasien paling tinggi dibandingkan *waste* yang lainnya (gambar 1). *Waste waiting* yang sering terjadi pada pelayanan resep rawat jalan di IFRS RSI Siti Hajar adalah lamanya waktu tunggu pasien pada saat pelayanan resep dari mulai menyerahkan resep hingga pasien menerima obat. *Waste waiting* adalah proses menunggu prosedur atau aktivitas berikutnya, contoh dalam pelayanan rumah sakit adalah pasien menunggu pelayanan di poliklinik, menunggu penyerahan obat di instalasi farmasi (Firman *et al.*, 2019). Selain itu, *waste waiting* (menunggu) juga dapat diartikan sebagai waktu dimana tidak ada aktivitas yang berlangsung contoh yang sering terjadi di lapangan seperti pasien menunggu antrian obat, proses pelayanan terlambat dimulai karena pegawai datang terlambat, menunggu proses administrasi yang berbelit, pegawai menunggu karena *workload* terlalu padat, dan lain sebagainya (Putri, 2017). Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit menurut Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 129/Menkes/SK/II/2008, terdapat 21 jenis pelayanan rumah sakit yang minimal wajib disediakan

oleh rumah sakit, salah satunya adalah pelayanan farmasi yang meliputi waktu tunggu pelayanan untuk obat jadi ≥ 30 menit dan obat racikan ≥ 60 menit (Kemenkes, 2008).



Gambar 1. Grafik distribusi data kepuasan responden (pasien)

Dari tabel 1, diketahui bahwa *waiting* kembali menjadi *waste* kritis atau jenis pemborosan yang paling sering terjadi pada pelayanan resep rawat jalan di IFRS RSI Siti Hajar Mataram menurut staf IFRS. Menurut staf, waktu yang diperlukan dari menerima resep hingga menyerahkan obat bisa lebih dari 60 menit untuk resep racikan. Hal tersebut terjadi karena resep sering masuk ke IFRS dalam waktu yang bersamaan dari berbagai poli rawat jalan, seperti poli jantung, poli paru, poli penyakit dalam, poli kejiwaan, poli syaraf dan lainnya, sehingga proses input resep ke dalam sistem komputer IFRS menjadi lama yang akibatnya proses penyiapan obat-obatan akan memakan waktu lebih lama lagi. Selain itu, terkadang stok obat habis, terutama untuk pasien kerjasama (BPJS Kesehatan, PT. Telkom, dll), padahal obat harus tetap disediakan, sehingga staf akan mencari dan membeli obat tersebut dari apotek luar untuk memenuhi kekosongan stok, akibatnya dibutuhkan waktu lebih lama dalam menyediakan obat. Efek kekosongan obat juga berdampak pada pasien umum, resep yang masuk ke IFRS tetap harus diinput ke dalam sistem komputer, ketika input inilah baru diketahui bahwa stok obat kosong, sehingga staf harus menuliskan *copy* resep untuk pasien membeli obat di apotek luar rumah sakit.

Tabel 1. Distribusi data kuisioner dengan responden staf IFRS

<i>Waste</i>	Peringkat/ Ranking								Skor	Bobot Total (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
<i>Defect</i>	1	1	0	2	1	1	1	5	39	9%
<i>Over production</i>	1	1	3	1	0	1	5	0	51	12%
<i>Waiting</i>	6	2	0	0	2	2	0	0	76	18%
<i>Non utilized Skill</i>	0	0	2	2	3	2	2	1	45	10%
<i>Transportation</i>	0	1	2	4	1	1	1	2	50	12%
<i>Inventory</i>	3	3	2	2	0	1	0	1	71	16%
<i>Motion</i>	0	3	3	0	3	1	1	1	57	13%
<i>Extra processing</i>	1	1	0	1	1	4	2	2	42	10%
Bobot	8	7	6	5	4	3	2	1	431	100%

Penelitian ini selaras dengan hasil penelitian identifikasi *waste* di RSUD Wates, yang menunjukkan bahwa *waste waiting* merupakan *waste* kritis dengan persentase 24,4% (Sari, 2018). Berbeda dalam hal penyebab *waste waiting* dengan penelitian ini, pada penelitian di RSUD Wates disebabkan oleh lamanya penggunaan *server* SIMRS, keterbatasan jumlah SDM dan dipengaruhi faktor tata ruang serta alur proses pelayanan. Penelitian yang dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Bantul juga menunjukkan *waste kritis* yang terjadi adalah *waste waiting*, tapi penyebab hal tersebut karena SIM (Sistem Manajemen Informasi) Rumah Sakit mengalami *error* dan banyak petugas yang terbebani *double job* (Triyani, 2019). Penelitian tersebut juga menunjukkan *waste* kritis berupa *overprocessing*, yang disebabkan karena banyak aktivitas yang dilakukan berulang, seperti telaah resep yang dilakukan berulang dan penulisan e-tiket yang dilakukan dua kali. Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soeradji Tirtonegoro mengenai analisis *waste* kritis, juga menunjukkan bahwa *waste* kritis ada pada *overprocessing* (26%), penyebabnya yaitu banyak proses pelayanan yang masih dilakukan secara manual, sehingga dianggap kurang efektif dan buang-buang waktu (Rochimah & Mudayana, 2020). Perbedaan jenis dan penyebab *waste* kritis berbagai penelitian sebelumnya dengan penelitian ini disebabkan oleh adanya perbedaan pada kondisi sarana dan prasarana serta manajemen rumah sakit.

Berdasarkan wawancara yang dilakukan dengan metode *5 Why*, maka dapat diketahui bahwa yang menjadi akar penyebab dari *waste* kritis adalah adanya keterlambatan pembayaran jasa pelayanan dari pihak kerjasama kepada RSI Siti Hajar Mataram, sehingga terjadi keterlambatan pembayaran obat-obatan yang sudah jatuh tempo. Hal tersebut mengakibatkan sering terjadi kekosongan obat. Selain itu, ruang IFRS yang terlalu sempit sehingga ruang gerak staf menuju tempat penyiapan resep sering terhambat. Apabila dilihat dari *layout* alur pelayanan IFRS, alur pelayanan sudah berjalan secara sistematis. Namun, tumpukan arsip serta stok obat hampir mengambil

sebagian dari badan jalan menuju ke tempat penyiapan resep. Secara keseluruhan, area IFRS tidak terlalu besar sehingga tidak memungkinkan untuk disediakan ruang arsip dan tempat penyimpanan lemari obat agar stok obat dapat disusun dengan rapi.

Menurut Permenkes tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit, pelayanan kefarmasian harus didukung oleh sumber daya manusia, sarana, dan peralatan agar dapat meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian (Kemenkes, 2016). Beberapa fasilitas yang harus tersedia diantaranya tersedianya fasilitas penyimpanan barang farmasi yang menjamin semua barang farmasi tetap dalam kondisi yang baik serta fasilitas untuk penyimpanan arsip resep. Seringnya terjadi kekosongan stok obat serta sempitnya ruang gerak staf dalam proses menyiapkan resep pasien, akan menambah waktu tunggu pasien dalam menerima obatnya, sehingga *waiting* menjadi *waste* kritis terbesar yang tidak terhindarkan.

Berangkat dari akar masalah tersebut, ide perbaikan yang diusulkan adalah melakukan eliminasi *waste* kritis secara intensif, salah satu cara yang dapat dilakukan dengan menerapkan pendekatan *lean management* secara menyeluruh. *Lean* merupakan suatu upaya terus menerus untuk mengeliminasi *waste* dan meningkatkan nilai tambah atau *value added* produk baik dalam bentuk barang maupun jasa agar memberikan nilai kepada pelanggan (Firman *et al.*, 2019). Salah satu *tools* dari pendekatan *lean management* yang ditawarkan untuk diterapkan pada IFRS RSI Siti Hajar Mataram adalah *tool* 5S (*Sort, Set, Shine, Standardized, Sustain*). *Tool* 5S dilaporkan sebagai salah satu metode yang sangat unggul dalam konsep *lean* karena dikenal sebagai metode yang sederhana dan mudah dimengerti. 5S merupakan metode untuk mengatur tempat kerja, mengurangi waktu serta gerakan yang tidak perlu bagi karyawan sehingga membuat masalah menjadi lebih mudah terlihat, menciptakan efisiensi dan terhindar dari pemborosan tempat kerja. Penerapan 5S pada dasarnya bertujuan untuk meningkatkan produktifitas dan aliran, meningkatkan kualitas pelayanan dan mengurangi biaya/ beban organisasi. Penelitian yang lain menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penerapan pendekatan 5S dengan pengurangan waktu tunggu pasien di instalasi rawat jalan Rumah Sakit Tanzania (Ishijima *et al.*, 2016).

4. Kesimpulan

Waste kritis yang terjadi pada IFRS RSI Siti Hajar Mataram yaitu *waiting* dengan persentase 44% pada responden pasien dan 18% pada responden staf.

Ucapan terimakasih

Terimakasih kepada Rumah Sakit Islam Siti Hajar Mataram atas kesempatan kerjasama yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Daftar pustaka

- Anonim. (2009). *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit*. Jakarta
- Dahlan, M. S. (2013). *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel* (3 Ed.). Jakarta Salemba Medika.
- Dima, Z. L. (2015). Penggunaan Konsep Lean untuk Meningkatkan Efisiensi Pelayanan Instalasi Farmasi Rawat Jalan di Rumah Sakit Anna Medika Bekasi. *Jurnal Administrasi Rumah Sakit*, 2(1), 29–42.
- Firman, F., Utarini, A., Koentjoro, T., & Widodo, K. H. (2019). *Implementasi Lean Six Sigma untuk Menurunkan Lead Time Pasien Emergensi Maternal di Unit Emergensi Maternal RSUD Panembahan Senopati Bantul*. (Doktoral). UGM, Yogyakarta.
- Ishijima, H., Eliakimu, E., & Mshana, J. M. (2016). The "5S" approach to improve a working environment can reduce waiting time: Findings from hospitals in Northern Tanzania. *The TQM journal: the international review of organizational improvement*, 28(4), 664-680.
- Kemenkes. (2008). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 129/ Menkes/ SK/ II/ 2008 tentang Standar Pelayanan Minimal Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Kemenkes. (2016). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Farmasi Di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI
- Kemenkes. (2018). *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 4 Tahun 2018 tentang Kewajiban Rumah Sakit dan Kewajiban Pasien*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Putri, L. R. (2017). *Pendekatan Lean Hospital untuk Mengidentifikasi Waste Kritis di Instalasi Farmasi Rawat Jalan RSI PKU Muhammadiyah Pekajangan*. (Master). Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Rochimah, S. F., & Mudayana, A. A. (2020). Waste Kritis Pada Instalasi Farmasi Rawat Jalan RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro : Lean Management Approach. *Environmental Occupational Health and Safety Journal*, 1(1), 81–100.
- Sari, I. M. P. (2018). *Pendekatan Lean Hospital untuk Mengidentifikasi Waste Kritis di Instalasi Farmasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Wates*. (Master). Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta. Retrieved from <http://repository.umy.ac.id/handle/123456789/22296>
- Triyani, T. (2019). *Analisis Waste (Pemborosan) pada Instalasi Farmasi Rawat Jalan Menggunakan Pendekatan Lean Management di RS PKU Muhammadiyah Bantul*. (Bachelor). Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. Retrieved from <http://eprints.uad.ac.id/id/eprint/14332>
- Yaqin, A. A. (2017). *Evaluasi Kepuasan Pasien terhadap Pelayanan Kefarmasian di Instalasi Farmasi RSUD dr. R. Koesma Kabupaten Tuban*. (Bachelor). Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Retrieved from <http://etheses.uin-malang.ac.id/id/eprint/9353>

Cost consequences analysis of hypertensive outpatients: a study in a private hospital in Yogyakarta special province

Cost consequences analysis antihipertensi pasien rawat jalan: studi di RS swasta Daerah Istimewa Yogyakarta

Dinasari Bekti Pratidina¹, Fithria Dyah Ayu Suryanegara^{1*}, Diesty Anita Nugraheni¹

¹Jurusan Farmasi, FMIPA Universitas Islam Indonesia

*Corresponding author: 106130101@uui.ac.id

Abstract

Background: Hypertension is a chronic disease that requires long-term treatment and has an impact on the cost of treatment. The costs will be greater given the loss of productivity, family burden, and social life impacted by hypertension based on patient's perspective.

Objective: The purpose of the study was to determine the costs and clinical outcome of antihypertensive therapy from the patient's perspective and to identify the discrepancies between the costs and the INA-CBGs (Indonesia Case Based Groups) tariff.

Methods: The research was an observational study with a cross-sectional design. The targeted population was outpatients who had received antihypertensive therapy for at least 1 month at a private hospital in Yogyakarta. The costs included direct medical costs, direct non-medical costs, and indirect costs, while the clinical outcomes were patient's blood pressure. The descriptive analysis was carried out to describe the characteristics of the research subjects, the clinical outcome, and the cost. Analysis of the discrepancies between the costs and the INA-CBGs tariff used the Mann-Whitney test and One-Sample t-test.

Results: The results showed that the average direct medical costs, direct non-medical costs, and indirect costs from the patient's perspective were IDR359,408.00, IDR24,617.00, and IDR 40,583.00, respectively. There was a significant difference between the real costs and the rate of INA-CBGs based on the results of statistical tests, while the cost discrepancy was IDR5,287,045.00.

Conclusion: The direct non-medical costs and indirect costs of hypertensive outpatients were less than the direct medical costs. A significant difference occurred between the real costs and INA CBG's tariff.

Keywords: hypertension, cost consequences, pharmaco-economic, patient's perspective

Intisari

Latar belakang: Hipertensi termasuk penyakit kronis yang membutuhkan waktu pengobatan panjang dan biaya besar. Biaya akan lebih besar karena pasien kehilangan produktivitas, beban pada kehidupan keluarga dan masyarakat akibat penyakit hipertensi berdasarkan perspektif pasien.

Tujuan: Penelitian bertujuan untuk mengetahui gambaran biaya dan *outcome* terapi antihipertensi berdasarkan perspektif pasien serta kesesuaian biaya riil dengan tarif INA-CBGs.

Metode: Desain penelitian adalah observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Populasi penelitian adalah pasien hipertensi rawat jalan di satu rumah sakit swasta Yogyakarta yang menerima terapi antihipertensi selama minimal 1 bulan. Analisis deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian, *outcome* terapi, dan biaya terapi. Analisis kesesuaian biaya riil dengan tarif INA-CBGs dengan uji statistik *Mann Whitney* dan *One Sample t-test*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan rata-rata biaya langsung medis, biaya non medis langsung, dan biaya tidak langsung berdasarkan perspektif pasien berturut-turut adalah Rp.359.408,00; Rp.24.617,00; dan Rp.40.583,00. *Outcome* terapi tertinggi ditunjukkan antihipertensi tunggal *Calcium Channel Blocker* (CCB) (60%). Terdapat perbedaan secara statistik antara biaya riil dengan tarif INA-CBGs ($p=0,009$ dan $p=0,004$) dan selisih biaya sebesar (Rp.5.287.045,00).

Kesimpulan: Biaya nonmedis langsung dan biaya tidak langsung pasien hipertensi rawat jalan tidak sebesar biaya medis langsung. Perbedaan signifikan antara biaya riil dan tarif INACBG's menjadi bahan evaluasi

perbaikan tarif INACBG's bagi BPJS Kesehatan. Hasil tersebut juga memicu pihak rumah sakit untuk melakukan evaluasi terhadap *clinical pathway* agar dapat memberikan terapi yang lebih efektif dan efisien.

Kata kunci: hipertensi, *cost consequences*, farmakoekonomi, perspektif pasien

1. Pendahuluan

Hipertensi merupakan kondisi klinis yang ditandai dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik hingga ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik hingga ≥ 90 mmHg dan terjadi secara persisten (DiPiro *et al.*, 2015). Gejala dan tanda hipertensi jarang disadari oleh penderita sehingga berdampak pada terlambatnya penanganan dan diagnosis pasien hipertensi (WHO, 2013). Hipertensi erat kaitannya dengan resiko gangguan kardiovaskuler pada peningkatan setiap 20/10 mmHg tekanan darah (Zeind & Michael, 2018).

Indonesia masih memiliki tugas besar dalam menangani hipertensi. Data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan $>34\%$ penduduk Indonesia menderita hipertensi (Kemenkes, 2019). Peningkatan prevalensi hipertensi diakibatkan oleh berbagai faktor diantaranya pertumbuhan penduduk, umur, dan gaya hidup seperti asupan makanan yang tidak sehat, penyalahgunaan alkohol, kurangnya aktivitas fisik, berat badan berlebih, serta stress yang terus menerus (WHO, 2013).

Hipertensi termasuk dalam penyakit kronis dengan waktu pengobatan yang cenderung panjang sehingga biaya yang dikeluarkan oleh pasien akan semakin meningkat (Sumiati *et al.*, 2018). Biaya tersebut akan menjadi lebih besar jika ditambah dengan biaya terganggunya produktivitas, kehidupan keluarga, dan kehidupan sosial. Biaya terapi terbesar yang dibutuhkan oleh pasien hipertensi adalah biaya obat-obatan (Aizuddin *et al.*, 2014).

Hipertensi telah memakan rata-rata biaya medis langsung pasien rawat jalan rumah sakit pada penggunaan kaptopril dengan diagnosis hipertensi tanpa penyakit penyerta sebesar Rp. 134.715.41,- sedangkan pada Lisinopril sebesar Rp. 315.093,16,-. Data pada penelitian yang sama menunjukkan besar biaya medis langsung untuk diagnosis hipertensi disertai penyakit penyerta Diabetes Melitus dengan penggunaan kaptopril adalah Rp. 242.320,- dan Lisinopril sebesar Rp. 492.270,- (Nugraheni & Andayani, 2015).

Ilmu farmakoekonomi dapat membantu dalam membuat keputusan pada pengobatan dengan biaya yang tinggi karena mampu menjawab besar biaya tambahan yang dibutuhkan pada setiap peningkatan manfaat terapi (Rascati, 2014). *Cost-consequence analysis* merupakan salah satu metode kajian farmakoekonomi yang bertujuan untuk menggambarkan besar biaya pada suatu *outcome* terapi tanpa melakukan perhitungan maupun perbandingan efektivitas (Andayani, 2013). Konteks kajian farmakoekonomi di Indonesia masih banyak menggunakan perspektif penyedia layanan

kesehatan dimana tidak memperhitungkan biaya lain yang dibebankan kepada pasien diantaranya biaya langsung non medis dan biaya tidak langsung. Hal ini menunjukkan pentingnya *cost consequences analysis* penggunaan antihipertensi pada pasien rawat jalan di RS swasta Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY).

2. Metode

2.1. Deskripsi bahan dan teknik pengumpulan sampel

Subjek penelitian adalah populasi terjangkau pasien hipertensi rawat jalan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain adalah pasien dengan diagnosis hipertensi dan menjalani rawat jalan; telah menerima terapi antihipertensi minimal satu bulan sebelum pengambilan data berlangsung; serta menandatangani *informed consent* sebagai bentuk persetujuan. Adapun kriteria eksklusi adalah data pasien tidak lengkap baik data laboratorium, biaya, maupun obat.

2.2. Penjelasan mengenai deskripsi jalannya penelitian

Desain penelitian yang digunakan berupa model observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* dan berlangsung pada bulan Februari-Maret 2019 di salah satu RS swasta Daerah Istimewa Yogyakarta. Penelitian ini telah lolos uji kelayakan etik yang dilakukan oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 59/Ka.Kom.Et/70/KE/II/2019. Penelitian telah disetujui oleh bagian Litbang RS swasta DIY dilanjutkan dengan pengambilan data secara langsung kepada pasien dengan teknik wawancara untuk memperoleh data biaya nonmedis langsung dan biaya tidak langsung. Pengambilan data karakteristik pasien dan *outcome* terapi dilakukan di Instalasi Rekam Medik, sedangkan data biaya medis langsung diperoleh di Bagian Keuangan RS swasta DIY. *Outcome* terapi ditentukan berdasar persentase jumlah pasien yang mencapai tekanan darah terkontrol dibagi seluruh pasien dengan terapi antihipertensi pada golongan yang sama.

Perspektif penilaian pada kajian farmakoekonomi berpengaruh pada jenis biaya yang disertakan dalam perhitungan. Biaya yang dihitung berdasarkan perspektif pasien diantaranya biaya medis langsung, biaya non medis langsung, dan biaya tidak langsung. Biaya medis langsung yang disertakan dalam perhitungan diantaranya biaya obat antihipertensi, biaya obat penyakit penyerta, biaya laboratorium, dan biaya administrasi. Biaya non medis langsung meliputi biaya transportasi, konsumsi, dan parkir. Biaya tidak langsung merupakan biaya hilangnya produktivitas yang dihitung berdasarkan metode *human capital*. Analisis deskriptif dilakukan dalam bentuk *mean* dan persentase untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian (jenis kelamin, usia, tingkat pendapatan,

pekerjaan, durasi hipertensi, dan penyakit penyerta) *outcome* terapi, serta biaya. Kesesuaian biaya riil yang harus dikeluarkan oleh Rumah Sakit dengan tarif INA-CBGs dapat diketahui dengan membandingkan besar biaya riil yang harus dikeluarkan oleh Rumah Sakit selama 7 dan 23 hari dengan tarif INA-CBGs dan biaya penyakit kronis kemudian dilakukan analisis secara statistika menggunakan uji statistika *One Sample t-test* dan *Mann Whitney*.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Karakteristik sosiodemografi pasien

Hasil penelitian mengenai karakteristik pasien hipertensi rawat jalan di RS swasta DIY yang terangkum di dalam tabel di bawah ini.

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografi pasien rawat jalan RS swasta DIY

	Karakteristik Responden	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	73	63,48
	Laki-laki	30	29,13
Usia	15-24 tahun	0	0,00
	25-34 tahun	1	0,97
	35-44 tahun	7	6,80
	45-54 tahun	25	24,27
	55-64 tahun	29	28,16
	≥ 65 tahun	41	39,81
	Tingkat Pendidikan	Tidak Sekolah	5
Pendidikan Dasar		14	13,59
Pendidikan Menengah		47	45,63
Pendidikan Tinggi		37	35,92
Pekerjaan	Ibu Rumah Tangga	35	33,98
	Pensiunan	31	30,10
	Wiraswasta	11	10,68
	Karyawan Swasta	6	5,83
	PNS	6	5,83
	Buruh	3	2,91
	Guru	2	1,94
	Petani	2	1,94
	Supir	1	0,97
	Entertainer	1	0,97
	Tunakarya	1	0,97
	ART	1	0,97
	POLRI	1	0,97
	Penjahit	1	0,97

	Karakteristik Responden	Jumlah (n)	Persentase (%)		
	Perawat	1	0,97		
Tingkat Pendapatan	< 1.000.000	39	37,86		
	1.000.000 - 2.500.000	29	28,16		
	> 2.500.000	35	33,98		
Durasi Hipertensi	< 1 tahun	11	10,68		
	1-5 tahun	56	54,37		
	> 5 tahun	36	34,95		
Penyakit Penyerta	Tanpa Penyakit Penyerta	19	18,45		
	1 Penyakit Penyerta	DM	20	19,42	
		Dispepsia	8	7,76	
		Polineuropati	4	3,88	
		CHF	3	2,91	
		Hiperlipidemia	3	2,91	
		Hiperurisemia	2	1,94	
		Asma	1	0,97	
		Bronkitis	1	0,97	
		CIHD	1	0,97	
		Gonarthrosis	1	0,97	
		Hiperkolesterolemia	1	0,97	
		Arthrosis	1	0,97	
		2 Penyakit Penyerta	DM+Hiperlipidemia	11	10,68
			DM+Dispepsia	6	5,83
	DM+Hiperurisemia		2	1,94	
	CHF+Hiperurisemia		1	0,97	
	CKD+Hiperurisemia		1	0,97	
	Dislipidemia+Hiperurisemia		1	0,97	
	Dispepsia+Angina Pectoris		1	0,97	
	Dispepsia+Asma		1	0,97	
	Dispepsia+Batuk		1	0,97	
	Dispepsia+GERD		1	0,97	
	Dispepsia+Hiperlipidemia		1	0,97	
	Dispepsia+Hiperurisemia		1	0,97	
	DM+Asma		1	0,97	
	DM+Dislipidemia	1	0,97		
DM+Disorder of Lipoprotein Metabolism	1	0,97			
Gonarthrosis+Dispepsia	1	0,97			
Gonarthrosis+Hiperkolesterolemia	1	0,97			

Karakteristik Responden		Jumlah (n)	Persentase (%)
3 Penyakit Penyerta	Hiperurisemia+Disorder of Lipoprotein Metabolism	1	0,97
	SLE+Bronkitis	1	0,97
	CKD+DM+Dispepsia	1	0,97
	Dispepsia+Hyperplasia of Prostate+CHF	1	0,97
	DM+CIHD+Hiperlipidemia	1	0,97
Total Penyakit penyerta		84	81,55

Keterangan: N = jumlah subjek setiap jenis karakteristik, PNS: Pegawai Negeri Sipil, ART: Asisten Rumah Tangga, POLRI: Polisi Republik Indonesia; DM = Diabetes Melitus tipe 2, CHF= *Chronic Heart Failure*, CIHD = *Chronic Ingestive Heart Disease*, CKD = *Chronic Kidney Disease*, GERD = *Gastroesophageal Reflux Disease*, SLE= *Systemic Lupus Erythematosus*

Hasil penelitian menunjukkan penderita hipertensi dengan jenis kelamin perempuan (63,48%) lebih banyak dua kali lipat dibanding dengan pasien hipertensi laki-laki (29,13%). Hal tersebut dapat terjadi karena perempuan mengalami penurunan kadar estrogen endogen ketika memasuki masa menopause, sehingga berdampak pada kelainan proses vasodilatasi dan disfungsi endothelium (Erdine *et al.*, 2012). Hal tersebut diperkuat dengan diperoleh data usia pasien yang sebagian besar telah masuk dalam kelompok lanjut usia, yaitu sebesar 67.97%. Prevalensi hipertensi yang tinggi pada kelompok usia di atas 50 atau 60 tahun disebabkan oleh kenaikan tekanan darah sistolik yang terus menerus, sehingga berdampak pada progresivitas kekakuan pembuluh darah (Weber *et al.*, 2014).

Pada domain tingkat pendidikan, hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien memiliki tingkat pendidikan menengah (45,63%). Peningkatan risiko hipertensi terhadap kelompok tingkat pendidikan rendah berhubungan dengan kemampuan pemahaman dan pengetahuan pasien tentang informasi terkait penyakit hipertensi, sehingga mempengaruhi pola hidup sehat yang juga akan berdampak pada peningkatan insidensi hipertensi (Anggara & Prayitno, 2013). Karakteristik responden berdasarkan penghasilan menunjukkan mayoritas pasien hipertensi memiliki penghasilan kurang dari Rp. 1.000.000,00 setiap bulan (37,86%). Pendapatan seseorang dapat berpengaruh terhadap kualitas daya beli yang dimiliki. Pendapatan yang rendah berdampak pada konsumsi yang kurang sehat, sehingga dapat meningkatkan resiko hipertensi (Vathesatogkit *et al.*, 2012).

Karakteristik responden digolongkan berdasarkan penyakit penyerta, kelompok tanpa penyakit penyerta (18,45%) dan dengan penyakit penyerta (81,55%). Penyakit penyerta terbanyak adalah Diabetes Mellitus (DM). Hal tersebut dapat disebabkan pada kondisi hipertensi terjadi aktivasi sistem RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron System*) melalui aldosteron yang menyebabkan resistensi

insulin. Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab terjadinya diabetes mellitus (Hsueh & Wyne, 2011).

Berdasarkan profil terapi pasien hipertensi rawat jalan yang diperoleh, pola pengobatan yang paling banyak diberikan ialah antihipertensi dua kombinasi, khususnya golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dan *Calcium Chanel Blocker* (CCB). Pola pengobatan tersebut digunakan oleh 31 pasien dari total 103 (30,10%). Kombinasi ARB dan CCB terbukti efektif dalam mengendalikan tekanan darah pada 80% pasien hipertensi dan merupakan kombinasi golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan (Weber *et al.*, 2014). Kombinasi ARB dan CCB juga memiliki risiko kardiovaskuler paling rendah di antara kombinasi golongan obat lainnya dan menunjukkan perbaikan fungsi ginjal yang lebih baik dibanding dengan kombinasi obat golongan lain (Chi *et al.*, 2016). Selain itu, penggunaan kombinasi ARB dan CCB dapat memberikan stabilitas tekanan darah yang baik pada pasien hipertensi dengan penyakit penyerta diabetes mellitus (Weber *et al.*, 2014). Profil subjek penelitian berdasarkan penyakit penyerta menunjukkan jumlah pasien hipertensi dengan penyakit penyerta diabetes mellitus memiliki persentase tertinggi dibanding penyakit lainnya. Hal tersebut yang kemudian mempengaruhi penggunaan kombinasi ARB dan CCB berada pada posisi paling banyak digunakan.

CCB tidak mempengaruhi sensitivitas insulin atau metabolisme glukosa sehingga dapat menjadi pilihan yang tepat pada pasien hipertensi dengan penyakit penyerta diabetes mellitus (James *et al.*, 2014). Hal ini yang kemudian menjadi penyebab tingginya ketercapaian *outcome* pada kelompok terapi antihipertensi tunggal CCB. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan penyakit penyerta pada kelompok terapi tersebut menunjukkan 8 dari 15 pasien (53,33%) menderita diabetes mellitus. Pasien hipertensi dengan penyakit penyerta diabetes mellitus menurut JNC 8 (Joint National Committee 8) untuk usia < 60 tahun bukan kulit hitam direkomendasikan mendapatkan pengobatan awal mencakup diuretik tiazid, *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor*, atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) (Armstrong, 2014).

Tabel 2. *Outcome* terapi pada pasien hipertensi rawat jalan

Kelompok Terapi	Golongan obat	Jumlah (n)	Jumlah Pasien Memenuhi Target	Persentase Ketercapaian Terapi (%)
Antihipertensi Tunggal	ARB	21	7	33,3
	CCB	15	9	60,0
Antihipertensi Kombinasi Obat	ARB+CCB	31	10	32,3
2	ARB+ β -Blocker	4	2	50,0
	ARB+Diuretik	5	1	20,0

	ACEI+Diuretik*	1	1	100,0
Antihipertensi Kombinasi Obat	ARB+Diuretik+CCB	7	3	42,9
	ARB+ CCB+ β -Blocker	6	3	50,0
	ARB+ Diuretik+ β -Blocker	4	2	50,0
	ARB+CCB+ Agonis α -sentral*	2	0	0,0
Antihipertensi Kombinasi Obat	Diuretic+ β -Blocker+ARB+ CCB	3	1	33,3
	ACEI+Diuretik+ CCB+ Agonis α -sentral*	1	1	100,0
	Diuretik+ ARB+ ACEI+ CCB*	1	1	100,0
	β -Blocker+ ARB+ CCB+ Agonis α -sentral*	2	0	0,0
Total		103	41	39,8

Keterangan: n = jumlah subjek setiap kelompok terapi, ARB = *Angiotensin Receptor Blocker*, CCB = *Calcium Chanel Blocker*, ACEI = *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*.

*=Kelompok terapi tidak disertakan dalam perhitungan

Rata-rata biaya medis langsung pasien hipertensi rawat jalan RS swasta DIY pada bulan Maret 2019 adalah Rp.359.408,00 dengan komponen biaya medis langsung yang paling besar berupa biaya terapi penyakit penyerta (37,08%). Besaran tersebut dipengaruhi oleh penyakit penyerta yang diderita pasien diantaranya diabetes melitus tipe 2, gagal ginjal kronik, dan berbagai gangguan kardiovaskular. Salah satu penyakit penyerta seperti diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis yang membutuhkan biaya terapi paling besar dibandingkan dengan penyakit penyerta lainnya.

Biaya non medis langsung yang peneliti perhitungkan pada penelitian diantaranya adalah biaya transportasi pasien menuju layanan kesehatan, biaya konsumsi pasien selama menjalani terapi, dan biaya parkir kendaraan pasien. Hasil penelitian menunjukkan besaran biaya untuk masing-masing komponen adalah sebesar Rp. 13.398,00; Rp. 9.626,00 ; dan Rp. 1.592,00. Biaya transportasi menjadi biaya yang dikeluarkan oleh seluruh pasien rawat jalan diakibatkan pasien rawat jalan pasti membutuhkan biaya transportasi menuju fasilitas layanan kesehatan karena seluruh pelayanan medis dilakukan tanpa menginap.

Total biaya berdasarkan perspektif pasien menunjukkan bahwa setiap pasien hipertensi rawat jalan di RS swasta DIY harus mengeluarkan biaya sebesar Rp. 424.607,00. Total biaya terbesar ditunjukkan oleh biaya medis langsung dengan rata-rata Rp.359.408,00 (84,64%). Total biaya terbesar ditunjukkan oleh antihipertensi dengan kombinasi 4 golongan obat yaitu Diuretik, ARB, CCB, dan ACEI dengan besar biaya Rp. 1.435.153,00. Total biaya yang telah ditunjukkan pada tabel 3 berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan besaran rata-rata biaya terapi antihipertensi berjumlah Rp.226.497,00 sedangkan pada tabel 3 tercantum biaya yang terkesan lebih besar yaitu Rp. Rp.411.079,00. Hal ini dapat disebabkan karena perbedaan perspektif yang digunakan pada penelitian sebelumnya. Perspektif yang digunakan pada penelitian tersebut berdasarkan pada perspektif penyedia layanan kesehatan dengan rata-rata biaya terapi merupakan akumulasi dari

komponen biaya medis langsung tanpa menyertakan biaya non medis langsung dan biaya tidak langsung (Ernawati, 2016).

Tabel 3. Total biaya terapi pasien hipertensi rawat jalan

Komponen Tarif berdasarkan Jenis Biaya	JKN Non PBI n=92 (Rp; mean ± SD)	JKN PBI n=8 (Rp; mean ± SD)	Umum n=3 (Rp; mean ± SD)	Total n=103 (Rp; mean ± SD)
Biaya Medis Langsung				
Biaya Obat Hipertensi	119.611 ± 108.598	94.875 ± 85.270	30.833± 16.166	115.104± 106.231
Biaya Obat Penyakit Penyerta	126.065 ± 224.853	166.947 ± 143.700	41.140± 36.086	126.766± 216.545
Biaya Administrasi	20.000 ± 0	20.000 ± 0	20.000 ± 0	20.000± 0
Biaya Laboratorium	55.000 ± 0	55.000 ± 0	55.000 ± 0	55.000± 0
Biaya Dokter	46.065 ± 73.426	14.938± 12.369	7.967 ± 13.799	42.538± 70.216
Total Biaya Medis	33.740.143	2.814.076	464.820	37.019.039
Total tarif INA-CBGs	17.516.800	1.523 200		
Total Biaya Penyakit Kronis (23 Hari)	10.944.297	1.102.521		
Selisih Biaya	5.279.046	188.355		
Biaya Non Medis Langsung				
Biaya Transportasi	13.587 ± 12.008	12.500 ± 11.339	10.000 ± 0	13.398 ± 11.743
Biaya Konsumsi	9.853 ± 8.788	5.000 ± 7.559	15.000 ± 13.229	9.626 ± 8.878
Biaya Parkir	1.522 ± 1.084	1.750 ± 707	3.333 ± 1.155	1.592 ± 1.098
Biaya Tidak Langsung				
<i>Loss of productivity</i>	45.163± 186.199	3.125± 8.839	0±0	40.583± 176.391

Keterangan:JKN= Jaminan Kesehatan Nasional; PBI=Penerima Bantuan Iuran.

Hasil uji statistika menggunakan *One Sample t-test* dan *Mann Whitney test* menunjukkan nilai signifikansi (P) pada perbandingan biaya riil yang dikeluarkan oleh rumah sakit dalam paket 7 hari

dengan Tarif INA-CBGs dan biaya obat 23 hari dengan tarif NonINA-CBGs masing-masing berada pada angka 0,009 dan 0,004. Hal tersebut menunjukkan bahwa besaran biaya medis langsung dari rumah sakit berbeda signifikan jika dibandingkan dengan tarif INACBG's yang diberlakukan oleh BPJS Kesehatan. Hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh perbedaan harga obat yang digunakan oleh rumah sakit dan harga obat yang tertera pada *e-catalogue*. Peraturan terkait biaya obat penyakit kronis disebutkan bahwa biaya riil pengobatan selama 30 hari dibagi menjadi biaya riil 7 hari dan 23 hari. Biaya pengobatan riil selama 7 hari akan diklaim oleh BPJS kesehatan sebesar tarif INA-CBGs untuk penyakit kronis kecil lain-lain, sedangkan biaya pengobatan riil khusus obat kronis selama 23 hari akan diklaim terpisah berdasarkan harga dasar *e-catalogue* ditambah biaya pelayanan (Kemenkes, 2016).

Perbedaan biaya riil yang dikeluarkan oleh RS dan klaim BPJS dilakukan dengan menghitung selisih antara biaya riil dan klaim yang dibayarkan oleh BPJS. Hasil penelitian menunjukkan besar biaya riil yang lebih besar dibanding klaim BPJS dengan selisih Rp. 5.342.123,00 untuk 103 pasien hipertensi rawat jalan. Selisih pada perbandingan biaya riil yang dikeluarkan oleh Rumah Sakit dan klaim BPJS menunjukkan Rumah Sakit menderita kerugian dari program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Hal ini disebabkan harga obat yang digunakan pada biaya riil merupakan harga obat yang telah ditentukan oleh Rumah Sakit serta kemudian ditinjau melalui perspektif pasien dan harga tersebut berbeda dengan harga dasar yang tercantum pada *e-catalogue*. Data yang diperoleh di lapangan juga menunjukkan beberapa obat yang diresepkan pada pasien tidak sesuai dengan Formularium Nasional (FORNAS) seperti misalnya obat Irbesartan, Clonidine, Ambroksol serta berbagai vitamin dan suplemen sehingga tidak dapat dihitung sebagai biaya klaim yang diperoleh Rumah Sakit. Kerugian yang sama juga terjadi pada kasus biaya riil pasien hipertensi primer rawat jalan JKN di rumah sakit swasta di Semarang, Jawa Tengah. Berdasarkan penelitian oleh Prabowo pada periode tahun 2017 di satu rumah sakit swasta di Semarang menunjukkan besarnya perbedaan antara biaya riil dengan tarif INA-CBGs yaitu Rp (-854.200) (Prabowo, 2018).

Kesimpulan

Hasil pada penelitian kali ini menunjukkan rata-rata biaya medis langsung, biaya non medis langsung, dan biaya tidak langsung pada terapi hipertensi di salah satu RS swasta di DIY berdasarkan perspektif pasien secara berurutan adalah Rp. 359.408,00; Rp. 24.617,00; dan Rp. 40.583,00. *Outcome* terapi hipertensi tertinggi ditunjukkan oleh antihipertensi tunggal CCB dengan nilai *outcome* 60%. Perbedaan antara biaya riil yang dikeluarkan oleh Rumah Sakit dengan klaim BPJS untuk terapi hipertensi pada bulan Maret 2019 menunjukkan RS swasta DIY menderita kerugian sebesar Rp. 5.342.123,00 untuk 103 pasien hipertensi rawat jalan.

Daftar Pustaka

- Aizuddin, A. N., MN, A., Kang, T. W., AR, R., Hong, Y. G., A, A., I, A., WP, S. E., & AM, M. R. (2014). Cost Analysis of Hypertension Management in an Urban Primary Medical Centre Kuala Lumpur. *Malaysian Journal of Public Health Medicine*, 14(3), 18-23.
- Andayani, T. M. (2013). *Farmakoekonomi Prinsip Dan Metodologi* (1 ed.). Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Anggara, F. H. D., & Prayitno, N. (2013). Faktor-Faktor Yang Berhubungan dengan Tekanan Darah di Puskesmas Telaga Murni, Cikarang Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 5(1), 22.
- Armstrong, C. (2014). JNC8 Guidelines for the Management of Hypertension In Adults. *American Family Physician*, 90(7), 503-504. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2014/1001/afp20141001p503.pdf>
- Chi, C., Tai, C., Bai, B., Yu, S., Karamanou, M., Wang, J., Protogerou, A., Blacher, J., Safar, M. E., Zhang, Y., & Xu, Y. (2016). Angiotensin System Blockade Combined With Calcium Channel Blockers Is Superior to Other Combinations in Cardiovascular Protection With Similar Blood Pressure Reduction: A Meta-Analysis in 20,451 Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 18(8), 801-808. doi:10.1111/jch.12771
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2015). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (9 ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Erdine, S., Arslan, E., & Olszanecka, A. (2012). Hypertension in Women-Pathophysiologic and Clinical Aspects. *Przegl Lek*, 69(2), 72-75.
- Ernawati, Y. (2016). *Analisis Efektifitas Biaya Penggunaan Antihipertensi Kombinasi Dua Obat Pada Pasien Hipertensi Rawat Jalan Di Rumah Sakit "X" Tahun 2012*. (Bachelor). Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Hsueh, W. A., & Wyne, K. (2011). Renin-Angiotensin-aldosterone system in Diabetes and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 13(4), 224-237. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00449.x
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D. T., LeFevre, M. L., MacKenzie, T. D., Ogedegbe, O., Smith, S. C., Jr., Svetkey, L. P., Taler, S. J., Townsend, R. R., Wright, J. T., Jr., Narva, A. S., & Ortiz, E. (2014). 2014 Evidence-based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*, 311(5), 507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427
- Kemenkes. (2016). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 52 Tahun 2016 tentang Standar Tarif Pelayanan Kesehatan dalam Penyelenggaraan Program Jaminan Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Kemenkes. (2019). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: LP Balitbangkes
- Nugraheni, D. A., & Andayani, T. M. (2015). Cost-Minimization Analysis Captopril Versus Lisinopril Of Outpatients With Hypertension. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 12(2), 179-189. doi:<https://doi.org/10.31001/jfi.v12i2.91>
- Prabowo, W. (2018). *Analisis Perbedaan Biaya Riil Rumah Sakit Dengan Tarif INA-CBG's untuk Kasus Penyakit Hipertensi Primer pada Pasien Era Jkn (Studi Kasus di RS Islam Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017-Oktober 2017)* (Bachelor). Universitas Islam Sultan Agung, Semarang. Retrieved from <http://repository.unissula.ac.id/id/eprint/13387>
- Rascati, K. L. (2014). *Essentials of Pharmacoeconomics* (2 ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

- Sumiati, L., Citraningtyas, G., & Yudistira, A. (2018). Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD Pancaran Kasih GMIM Manado. *Pharmacon*, 7(1), 1-9. doi:<https://doi.org/10.35799/pha.7.2018.18723>
- Vathesatogkit, P., Woodward, M., Tanomsup, S., Hengprasith, B., Aekplakorn, W., Yamwong, S., & Sritara, P. (2012). Long-term Effects of Socioeconomic Status on Incident Hypertension and Progression of Blood Pressure. *J Hypertens*, 30(7), 1347-1353. doi:10.1097/HJH.0b013e32835465ca
- Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., Flack, J. M., Carter, B. L., Materson, B. J., Ram, C. V., Cohen, D. L., Cadet, J. C., Jean-Charles, R. R., Taler, S., Kountz, D., Townsend, R. R., Chalmers, J., Ramirez, A. J., Bakris, G. L., Wang, J., Schutte, A. E., Bisognano, J. D., Touyz, R. M., Sica, D., & Harrap, S. B. (2014). Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 16(1), 14-26. doi:10.1111/jch.12237
- WHO. (2013). *A Global Brief on Hypertension, Silent Killer, Global Public Health Crisis*.
- Zeind, C., & Michael, G. C. (2018). *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs* (11 ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

Correlation between potassium administration and resolution in patients with diabetic ketoacidosis

Hubungan antara pemberian kalium dengan resolusi pada pasien ketoasidosis diabetik

Rina Oktaviani¹, Zullies Ikawati^{1*}, Nanang Munif Yasin²

¹Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada

*Corresponding author: zullies_ikawati@ugm.ac.id

Abstract

Background: Diabetic ketoacidosis (DKA) is a life-threatening complication of acute diabetes mellitus (DM). Insulin is one of the therapies for DKA, which can reduce potassium levels by shifting potassium from extracellular to intracellular. Consequently, early administration of potassium is important in the resolution of DKA.

Objective: To determine the correlation between potassium administration and resolution in patients with DKA and the factors affecting such resolution.

Methods: An observational study was employed with a retrospective cohort design for inpatients with a diagnosis of DKA during the period of January 2015-August 2020 at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. Appraisal of the resolution of DKA variable was based on the achievement of blood glucose targets, followed by 2 criteria of serum bicarbonate, pH, and anion gap during 24 hours of therapy. This study involved 55 patients divided into groups with potassium administration and without potassium administration. Data were analyzed using the chi-square test and multivariate logistic regression.

Results: The resolution of DKA achieved in ≤ 24 hours in the group with potassium was 48.5% (16 patients) while it was 18.2% (4 patients) without potassium. Based on the chi-square analysis, there was a relationship between potassium administration and the resolution of DKA ($p=0.045$; $RR=2.667$; $95\%CI=1.028-6.920$). The multivariate analysis showed that the severity and history of DM were positively related to the resolution of DKA ($p=0.025$; $OR: 8.901$; $95\%CI=1.318-60.123$ and $p=0.017$; $OR: 0.090$; $95\%CI=0.012-0.652$).

Conclusion: Potassium administration resulted in 48.5% of the DKA patients achieving a resolution in ≤ 24 hours from the commencement of DKA therapy. The severity and history of DM became the factors that affected the resolution of DKA.

Keywords: diabetic ketoacidosis, potassium, resolution

Intisari

Latar belakang: Ketoasidosis diabetik (KAD) adalah komplikasi akut diabetes melitus (DM) yang mengancam jiwa. Insulin merupakan salah satu terapi KAD, yang dapat menurunkan kadar kalium dengan cara memindahkan kalium dari ekstraseluler ke intraseluler, sehingga pemberian awal terapi kalium berperan penting dalam resolusi KAD.

Tujuan: Mengetahui hubungan pemberian kalium dengan resolusi pada pasien KAD dan faktor yang mempengaruhi resolusi.

Metode: Penelitian observasional dengan rancangan kohort retrospektif pada pasien rawat inap dengan diagnosis KAD periode Januari 2015–Agustus 2020 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penilaian variabel resolusi KAD adalah ketercapaian target glukosa darah, diikuti 2 kriteria dari serum bikarbonat, pH, dan anion gap selama 24 jam terapi. Penelitian melibatkan 55 pasien yang terbagi ke dalam kelompok pemberian kalium dan tanpa pemberian kalium. Data dianalisis menggunakan uji *chi-square* dan *multivariate logistic regression*.

Hasil: Resolusi KAD yang dicapai selama ≤ 24 jam pada kelompok dengan pemberian kalium sebesar 48,5% (16 pasien) dan 18,2% (4 pasien) tanpa pemberian kalium. Berdasarkan analisis *chi-square*, terdapat hubungan antara pemberian kalium dengan resolusi KAD ($p=0,045$; $RR=2,667$; $95\%CI=1,028-6,920$). Hasil analisis

multivariat menunjukkan derajat keparahan dan riwayat DM berhubungan positif terhadap resolusi KAD ($p=0,025$; $OR=8,901$; $95\%CI=1,318-60,123$ dan $p=0,017$; $OR=0,090$; $95\%CI=0,012-0,652$).

Kesimpulan: Pemberian kalium menghasilkan 48,5% pasien KAD yang mencapai resolusi ≤ 24 jam dari awal terapi KAD dimulai. Derajat keparahan dan riwayat DM merupakan faktor yang mempengaruhi resolusi KAD.

Kata kunci: ketoasidosis diabetik, kalium, resolusi

1. Pendahuluan

Ketoasidosis diabetik didefinisikan sebagai suatu penyakit yang mengancam jiwa pada pasien diabetes, ditandai dengan ketonemia, hiperglikemia, dan asidemia (Dhatariya *et al.*, 2013). Gangguan metabolisme ini disebabkan oleh defisiensi insulin dan peningkatan hormon regulasi (glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan). Ketoasidosis diabetik umumnya terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 1, namun tidak jarang ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang memiliki risiko stres katabolik, pembedahan, atau infeksi (Kitabchi *et al.*, 2009).

Prevalensi kematian pasien ketoasidosis diabetik di negara maju adalah $<1\%$, sedangkan kematian pada usia lanjut mencapai $>5\%$ (Dhatariya *et al.*, 2013; Kitabchi *et al.*, 2009). Ketoasidosis diabetik dapat menyebabkan komplikasi jika tidak ditangani segera dengan terapi yang tepat. Komplikasi ketoasidosis diabetik yang umum terjadi berupa hipoglikemia, edema serebral, edema pulmonari, gagal ginjal akut, syok, dan gangguan elektrolit. Komplikasi yang jarang terjadi meliputi rabdomiolisis, stroke, penurunan fungsi kognitif, dan lain-lain (Westerberg, 2013). Tujuan utama terapi ketoasidosis diabetik adalah koreksi dehidrasi, penghentian produksi keton, penanganan hiperglikemia, koreksi cairan elektrolit, identifikasi faktor penyebab, serta melakukan kontrol rutin pada pasien (Alledregde *et al.*, 2013).

Kadar kalium saat ketoasidosis diabetik dapat mengalami kondisi normal, peningkatan maupun penurunan. Variasi kadar kalium ini disebabkan oleh berbagai faktor di antaranya peningkatan tonisitas plasma, katabolisme protein, hiperglikemi serta penggunaan insulin. Penurunan kadar kalium dalam darah dapat dipicu oleh kondisi hiperglikemia dan ketonemia. Ke dua kondisi ini akan mendorong terjadinya diuresis osmotik sehingga pasien mengalami hipovolemia (Nyenwe & Kitabchi, 2016). Selain itu, pemberian insulin yang merupakan terapi dari KAD akan mengaktifkan pompa $Na^+/K^+-ATPase$ yang dapat berdampak pada peningkatan penyerapan kalium ke dalam sel dan pemburukan kondisi hipokalemia (Cieluch *et al.*, 2018). Peningkatan kalium dapat terjadi karena adanya peningkatan tonisitas plasma maupun katabolisme protein yang mengakibatkan pergeseran kalium dan air dari ruang intraseluler menuju ruang ekstraseluler (Nyenwe & Kitabchi, 2016).

Pemberian insulin berkelanjutan menyebabkan kadar kalium akan selalu turun selama perawatan KAD. Hal ini disebabkan karena insulin memindahkan kalium di ekstraseluler menuju ke intraseluler. Oleh karena itu, pemberian kalium penting dalam perawatan KAD untuk mencegah

komplikasi pada pasien, seperti aritmia (Cieluch *et al.*, 2018). Pedoman penanganan KAD menyarankan penggantian kalium saat kadar serum kalium berada $<5,5$ mEq/L, hal ini bertujuan untuk mencegah terjadinya hipokalemia. Pada pasien dengan rentang kadar kalium 3,5 mEq/L–5,5 mEq/L dilakukan pemberian terapi kalium dengan dosis 40 mmol/l, sedangkan pada kadar kalium $<3,5$ mEq/L pemberian dosis kalium perlu dikonsultasikan terlebih dahulu. Kadar kalium dipertahankan dalam rentang 4 mEq/L–5,5 mEq/L (Dhatariya *et al.*, 2013). Pemantauan kadar kalium dilakukan setiap 2-6 jam selama perawatan KAD. Kalium yang umum digunakan dalam pencegahan hipokalemia dan koreksi kadar kalium pada perawatan KAD adalah *premixed* KCl (kalium klorida) (Dhatariya *et al.*, 2013). KCl digunakan untuk menggantikan defisiensi K^+ dan penurunan Cl^- (Nyenwe & Kitabchi, 2016; Parsons *et al.*, 2019).

Berdasarkan hal tersebut, pemberian kalium berperan penting dalam tercapainya resolusi pasien KAD. Resolusi ketoasidosis diabetik tercapai jika kadar gula darah <200 mg/dl dan diikuti 2 kriteria dari serum bikarbonat ≥ 15 mEq/L, pH darah $>7,3$, dan anion gap ≤ 12 mEq/L (Kitabchi *et al.*, 2009). Resolusi KAD idealnya tercapai <24 jam dari awal terapi diberikan. Apabila pasien KAD belum mengalami resolusi dalam waktu <24 jam, perlu dilakukan kajian terapi dan konsultasi pada dokter senior (Dhatariya *et al.*, 2013).

Penelitian tentang kepatuhan penggantian kalium pada pasien ketoasidosis diabetik terhadap protokol, yang dilakukan oleh Cieluch *et al.* (2018) menyatakan bahwa ketidakpatuhan penggantian kalium menyebabkan waktu perawatan KAD yang lebih lama. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menilai hubungan antara pemberian kalium dengan tercapainya resolusi pada pasien ketoasidosis diabetik selama ≤ 24 jam dari awal terapi KAD diberikan. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi resolusi ketoasidosis diabetik.

2. Metode

2.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat observasional analitik dengan desain retrospektif kohort. Instrumen penelitian menggunakan catatan medik pasien dengan diagnosis ketoasidosis diabetik antara Januari 2015–Oktober 2020. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito secara *consecutive sampling* selama 1,5 bulan yaitu November–Desember 2020.

2.2. Subyek penelitian

Catatan medik yang memenuhi kriteria inklusi berupa catatan medik dari pasien dengan diagnosis KAD, usia >18 tahun, pasien yang memenuhi kriteria indikasi pemberian kalium selama ≤ 24 jam, dan rekam medik yang lengkap. Kriteria eksklusi terdiri dari pasien meninggal <24 jam dari awal perawatan ketoasidosis diabetik dan pasien dengan komorbid gagal ginjal kronik. Sampel yang diperoleh yaitu 121 pasien dengan 55 pasien memenuhi kriteria inklusi. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok dengan pemberian kalium pada indikasi pertama pemberian dan kelompok tanpa pemberian kalium pada indikasi pertama pemberian.

2.3. Tahap penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh *Medical and Health Research Ethic Committee* Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, dengan nomor KE/FK/0925/EC/2020. Penelitian ini juga mendapatkan izin dari RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Data yang dikumpulkan berupa usia, jenis kelamin, indeks masa tubuh (IMT), penyakit penyerta, riwayat diabetes melitus, penggunaan obat lain (obat golongan steroid), dan kadar kalium admisi. Data laboratorium yang digunakan untuk menentukan derajat keparahan dan resolusi pasien antara lain kadar gula darah, pH, serum bikarbonat, dan anion *gap*. Data diolah untuk menilai pemberian kalium terhadap resolusi ketoasidosis diabetik.

2.4. Analisis data

2.4.1 Penilaian pemberian kalium

Pemberian kalium merupakan salah satu bagian penting dalam tercapainya resolusi ketoasidosis diabetik. Pemberian kalium diindikasikan pada pasien dengan kadar serum kalium <5,5 mEq/L dan volume urin yang cukup. Pasien dengan kadar kalium >5,5 mEq/L atau terdapat gelombang T yang lancip dan tinggi pada EKG (elektrokardiogram), pemberian kalium ditunda terlebih dahulu hingga kadar serum kalium <5,5 mEq/L dan volume urin yang cukup. Pemberian kalium dilakukan segera setelah hasil kadar kalium menunjukkan nilai <5,5 mEq/L dan sebelum pemeriksaan kadar kalium berikutnya dilakukan selama ≤ 24 jam.

2.4.2 Observasi resolusi ketoasidosis diabetik

Resolusi ketoasidosis diabetik dinyatakan tercapai jika luaran klinik pasien terdapat nilai yang menunjukkan kadar gula darah <200 mg/dl dan diikuti 2 kriteria dari serum bikarbonat ≥ 15 mEq/L, pH darah >7,3, dan anion *gap* ≤ 12 mEq/L selama pengamatan ≤ 24 jam. Resolusi dikatakan tidak tercapai ketika nilai kriteria resolusi tidak tercapai selama waktu ≤ 24 jam dari awal terapi ketoasidosis diabetik diberikan.

2.4.3. Analisis statistik

Analisis data deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik dasar pasien yang disajikan dalam bentuk persentase. Analisis data bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara pemberian kalium pada pasien KAD (variabel bebas) dengan resolusi KAD (variabel tergantung), menggunakan uji *Chi-square* atau *uji Fisher's Exact* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

Analisis data multivariat bertahap menggunakan regresi logistik berganda dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara variabel pengganggu dengan resolusi KAD. Variabel pengganggu meliputi usia, jenis kelamin, IMT, derajat keparahan, kadar kalium admisi, penyakit penyerta (infeksi, gangguan ginjal akut, kardiovaskular), riwayat penyakit diabetes melitus dan penggunaan obat lain (obat golongan steroid).

3. Hasil dan pembahasan

Berdasarkan penelaahan data rekam medis pada Januari 2015-Oktober 2020, dari total 120 pasien dengan diagnosis KAD, sebanyak 55 pasien memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 66 pasien dieksklusi di antaranya, 42 pasien dengan data tidak lengkap, 14 pasien dengan gagal ginjal kronis, dan 9 pasien meninggal dalam waktu <24 jam. Total dari 55 pasien tersebut dibagi ke dalam 2 kelompok, yakni kelompok pasien dengan pemberian kalium pada indikasi pertama pemberian sebanyak 33 pasien (60%) dan kelompok tanpa pemberian kalium pada indikasi pertama pemberian sebanyak 22 pasien (40%).

Data karakteristik pasien dari 2 kelompok tersaji pada Tabel 1. Karakteristik kadar kalium admisi (hipokalemia, normokalemia, dan hiperkalemia) menunjukkan bahwa persebaran data ke dua kelompok tidak merata ($p = 0,000$). Berdasarkan hasil analisis bivariat dengan *chi-square* (Tabel 2), diketahui terdapat hubungan antara pemberian kalium dengan resolusi KAD ($p = 0,045$; RR = 2,667; 95% CI = 1,028-6,920). Persentase ketercapaian resolusi pada kelompok dengan pemberian kalium saat indikasi pertama pemberian sebanyak 16 pasien (48,5%), sementara 17 pasien (51,5%) tidak mencapai resolusi selama waktu ≤ 24 jam. Ketercapaian resolusi ≤ 24 jam pada kelompok tanpa pemberian kalium saat indikasi pertama pemberian sebanyak 4 pasien (18,2%), dan yang tidak mencapai resolusi sebanyak 18 pasien (81,8%).

Hasil analisis multivariat bertahap dapat dilihat pada Tabel 3. Berdasarkan hasil tersebut, parameter derajat keparahan ($p=0,025$; OR=8,901; 95%CI=1,318-60,123) dan riwayat diabetes melitus ($p=0,017$; OR=0,090; 95%CI=0,012-0,652) mempengaruhi ketercapaian resolusi

ketoasidosis diabetik. Hubungan negatif terhadap resolusi ketoasidosis diabetik selama ≤ 24 jam ditemukan pada IMT, kadar serum kalium admisi, dan pasien KAD dengan komorbid kardiovaskular.

Tabel 1. Karakteristik pasien ketoasidosis diabetik

Karakteristik Pasien	Kelompok dengan Pemberian Kalium (n=33)	Kelompok tanpa Pemberian Kalium (n=22)	Nilai p
Usia, n (%)			
19-44 tahun	16 (48,5)	12 (54,5)	0,869
>44 tahun	17 (51,5)	10 (45,5)	
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	14 (42,4)	6 (27,3)	0,391
Perempuan	19 (57,6)	16 (72,7)	
IMT, n (%)			
Normal	21 (63,6)	16 (72,7)	0,681
Tidak normal	12 (36,4)	6 (27,3)	
Keparahan, n (%)			
Ringan-sedang	22 (66,7)	13 (59,1)	0,775
Berat	11 (33,3)	9 (40,9)	
Kadar kalium admisi, n (%)			
Hipokalemia	9 (27,3)	2 (9,1)	0,000*
Normokalemia	21 (63,6)	6 (27,3)	
Hiperkalemia	3 (9,1)	14 (63,3)	
Komorbid, n (%)			
Infeksi	26 (78,8)	20 (90,9)	0,413
Gangguan ginjal akut	10 (30,3)	12 (54,5)	0,129
Kardiovaskular	12 (36,4)	8 (36,4)	1,000
Riwayat DM, n (%)			
Riwayat DM	26 (78,8)	14 (63,6)	0,354
Tidak Riwayat DM	7 (21,2)	8 (36,4)	
Penggunaan obat steroid, n (%)			
Penggunaan steroid	3 (9,1)	2 (9,1)	1,000
Tidak menggunakan steroid	30 (90,9)	20 (90,9)	

Keterangan: DM: Diabetes Melitus, IMT= Indeks Masa Tubuh

* uji *Chi-square*, tingkat kepercayaan 95% (signifikansi *p-value* <0,05)

Tabel 2. Hubungan antara pemberian kalium dengan resolusi KAD

Parameter	Kelompok dengan pemberian kalium (n=33)	Kelompok tanpa pemberian kalium (n=22)	Nilai p	RR	95% CI
Resolusi n (%)	16 (48,5)	4 (18,2)	0,045	2,667	1,028-6,920
Tidak resolusi n (%)	17 (51,5)	18 (81,8)			

Keterangan

*Hasil Uji *Chi-square*, tingkat kepercayaan 95% (sigifikansi *p-value* < 0,05)

Tabel 3. Analisis regresi logistik multivariat

Parameter	Analisis Regresi Multivariat		
	Nilai p	OR	95% CI
Pemberian kalium	0,083	4,683	0,817-26,847
IMT	0,162	3,322	0,618-17,843
Kadar kalium admisi	0,531	1,499	0,422-5,326
Keparahan	0,025*	8,901	1,318-60,123
Komorbid Kardiovaskular	0,244	0,393	0,82-1,893
Riwayat DM	0,017*	0,090	0,012-0,652

Keterangan: DM: Diabetes Melitus, IMT= Indeks Masa Tubuh

*Uji *multivariate logistic regression*, tingkat kepercayaan 95% (Signifikansi <0,05)

Ketoasidosis merupakan kondisi darurat yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada pasien diabetes melitus. Terapi yang tepat menjadi kunci utama dalam ketercapaian resolusi KAD, salah satunya pemberian kalium (Dhatariya *et al.*, 2013). Sepengetahuan peneliti, penelitian ini merupakan penelitian pertama untuk mengetahui hubungan antara pemberian kalium dengan ketercapaian resolusi ketoasidosis diabetik selama waktu ≤ 24 jam, sedangkan penelitian sebelumnya membahas tentang dampak kepatuhan penggantian terapi kalium terhadap waktu perawatan KAD. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kalium dapat mempercepat tercapainya resolusi ketoasidosis diabetik dalam waktu ≤ 24 jam.

Karakteristik kadar kalium admisi menunjukkan perbedaan yang signifikan pada ke dua kelompok. Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh respon tubuh terhadap kondisi KAD yang berbeda sehingga terjadi variasi kadar kalium pada pasien. Kondisi KAD yang menyebabkan gangguan elektrolit yaitu hiperglikemia, diuresis osmotik, metabolisme asam lemak, dan asidosis metabolik. Pada penelitian ini kadar kalium didominasi pada kondisi normokalemia pada kedua kelompok. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Cieluch *et al* (2018) yang melaporkan bahwa rata-rata kadar kalium saat admisi pada kelompok yang patuh dengan penggantian kalium dan yang tidak patuh berada pada kondisi kadar kalium normokalemia yaitu 4,35 mEq/L dan 4,22 mEq/L. Kadar kalium pasien saat admisi merupakan parameter pemberian terapi kalium pada pasien dengan KAD. Pemberian kalium pada pasien KAD dengan hiperkalemia perlu dilakukan penundaan terlebih dahulu hingga dilaksanakan pemeriksaan lanjutan. Apabila pada pemeriksaan lanjutan serum kalium telah menunjukkan kadar <5,5 mEq/L dengan volume urin yang cukup, maka terapi kalium dapat diberikan. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya kondisi hipokalemia karena pasien menerima terapi insulin selama perawatan KAD (Dhatariya *et al.*, 2013).

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan positif antara pemberian kalium dan resolusi ketoasidosis diabetik. Pemberian kalium dapat mempercepat terjadinya resolusi ketoasidosis diabetik selama waktu ≤ 24 jam. Pada kelompok dengan pemberian kalium, sebanyak 16 pasien mencapai resolusi, sementara pada kelompok tanpa pemberian kalium hanya 4 pasien yang mencapai resolusi dalam kurun waktu ≤ 24 jam. Pasien KAD dengan pemberian terapi kalium 2,667 kali lebih berpeluang mengalami resolusi ≤ 24 jam dari awal terapi dimulai dibandingkan kelompok pasien tanpa pemberian kalium. Hasil penelitian ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Cielunch *et al* (2018) mengenai kepatuhan penggantian kalium berdasarkan protokol KAD. Parameter penilaian kepatuhan disesuaikan dengan protokol terapi ketoasidosis diabetik, antara lain dosis kalium terlalu tinggi, dosis kalium rendah, dan dosis kalium yang tidak diberikan. Kepatuhan penggantian kalium terhadap protokol mempengaruhi durasi perawatan ketoasidosis diabetik ($p = 0,005$). Kelompok pasien yang tidak patuh pada penggantian kalium terhadap protokol KAD (71%) memiliki rata-rata waktu perawatan selama 37 jam, sementara kelompok yang patuh pada penggantian kalium terhadap protokol (29%) memiliki rata-rata waktu perawatan selama 30 jam.

Parameter kadar kalium admisi menunjukkan perbedaan yang signifikan pada ke dua kelompok, sehingga dilakukan pemaparan terkait resolusi KAD berdasarkan kadar kalium admisi. Kelompok dengan pemberian kalium yang mencapai resolusi KAD ≤ 24 jam berdasarkan kadar kalium admisi, yaitu kadar kalium hipokalemia sebesar 31,25%, kadar kalium normokalemia sebesar 62,5%, dan kadar kalium hiperkalemia sebesar 6,25%. Kelompok tanpa pemberian kalium yang mencapai resolusi KAD ≤ 24 jam berdasarkan kadar kalium admisi, yaitu kadar kalium normokalemia sebesar 50% dan kadar kalium hiperkalemia sebesar 50%. Hasil penelitian ini didukung oleh Lee *et al* (2018) yang menyatakan bahwa kadar kalium hiperkalemia pada saat admisi merupakan faktor yang menyebabkan resolusi ketoasidosis diabetik sulit untuk dicapai. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Murthy *et al* (2005), melaporkan bahwa ketoasidosis diabetik dengan hipokalemia berat membutuhkan waktu selama 5 hari untuk mengatasi hipokalemia dan berdampak pada waktu pencapaian resolusi KAD yang lebih lama.

Berdasarkan analisis multivariat, diketahui terdapat pengaruh derajat keparahan terhadap pencapaian resolusi ketoasidosis diabetik. Derajat keparahan dikelompokkan menjadi dua, yakni derajat ringan-sedang dan derajat berat. Derajat keparahan ketoasidosis diabetik dinilai berdasarkan nilai pH darah, serum bikarbonat, anion gap, dan status mental (Kitabchi *et al.*, 2009). Derajat keparahan berat menyebabkan beberapa pasien dalam keadaan koma, sehingga pencapaian resolusi KAD lebih lama jika dibandingkan dengan derajat keparahan ringan atau sedang dengan status

mental sadar atau *drowsy*. Hasil tersebut didukung oleh penelitian Cielunch *et al* (2018), bahwa derajat keparahan berpengaruh terhadap durasi perawatan ketoasidosis diabetik ($p = 0,0001$).

Riwayat diabetes melitus pada pasien ketoasidosis diabetik juga memiliki hubungan positif terhadap resolusi ($p = 0,017$). Hasil ini didukung oleh penelitian Newton and Raskin (2004) mengenai ketoasidosis diabetik pada DM tipe 1 dan DM tipe 2. Pasien KAD yang baru terdiagnosis diabetes melitus tipe 1 atau 2, membutuhkan waktu yang lebih lama sekitar $39,8 \pm 13,3$ jam ($p = 0,01$) dan $36,0 \pm 11,6$ ($p = 0,04$) untuk mencapai nilai urin keton negatif. Sedangkan pada pasien dengan riwayat diabetes melitus membutuhkan waktu yang lebih singkat yakni selama $28,9 \pm 8,9$ jam untuk mencapai nilai urin keton negatif. Meskipun demikian, penelitian yang dilakukan oleh Balmier *et al* (2019) menunjukkan hasil yang berbeda, studi penatalaksanaan awal terapi ketoasidosis diabetik dengan jenis studi observasional multisenter ini menyatakan bahwa waktu resolusi KAD yang dicapai pada pasien dengan riwayat DM tipe 1 adalah selama 16 jam, pasien dengan riwayat DM tipe 2 adalah selama 14 jam, dan pasien KAD yang baru didiagnosis DM adalah selama 14 jam. Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada waktu yang dibutuhkan dalam pencapaian resolusi KAD antara pasien KAD dengan riwayat diabetes melitus dan pasien yang baru terdiagnosis.

Berdasarkan penelitian Newton and Raskin (2004) serta Balmier *et al* (2019) terdapat perbedaan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai resolusi ketoasidosis diabetik pada pasien dengan riwayat diabetes melitus dan pasien yang baru didiagnosis diabetes melitus, hal ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan penilaian resolusi ketoasidosis diabetik. Newton and Raskin (2014) menilai resolusi ketoasidosis diabetik berdasarkan status metabolik, keton urin negatif dan kemampuan makan pasien dengan normal. Sementara Balmier *et al* (2019), menilai resolusi ketoasidosis diabetik berdasarkan pada nilai keton darah $<0,5$ mmol/l atau keton urin negatif atau waktu keluar dari ruang perawatan ICU (*Intensive Care Unit*).

4. Kesimpulan

Pemberian kalium memiliki hubungan terhadap resolusi KAD dalam waktu ≤ 24 jam dari awal terapi KAD dimulai. Sebesar 48,5% pasien dengan pemberian kalium mengalami resolusi KAD dalam waktu ≤ 24 jam. Faktor lain yang mempengaruhi ketercapaian resolusi ketoasidosis diabetik di antaranya adalah derajat keparahan dan riwayat diabetes melitus.

Daftar pustaka

- Alledregde, B. K., Corelli, R. L., Ernest, M. E., Guglielmo, J. B., Jacobson, P. A., Kradjan, W. A., & Williams, B. R. (2013). *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics. The Clinical Use Of Drugs. Diabetes mellitus, dalam Craig Williams, L.A.K. (10)*. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins.
- Balmier, A., Dib, F., Serret-Larmande, A., De Montmollin, E., Pouyet, V., Sztrymf, B., Megarbane, B., Thiagarajah, A., Dreyfuss, D., Ricard, J. D., & Roux, D. (2019). Initial Management of Diabetic Ketoacidosis and Prognosis According to Diabetes Type: a French Multicentre Observational Retrospective Study. *Ann Intensive Care*, 9(1), 91. doi:10.1186/s13613-019-0567-y
- Cieluch, A., Uruska, A., Falkowski, B., Błońska, M., Niedźwiecki, P., Balawajder, K., Araszkiwicz, A., & Zozulińska-Ziółkiewicz, D. (2018). Nonadherence to Potassium Replacement Protocol Leads to Prolonged Management of Diabetic Ketoacidosis. *Pol Arch Intern Med*, 128(7-8), 416-420. doi:10.20452/pamw.4293
- Dhatariya, K., Savage, M., & Kelly, T. (2013). *Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults* (2 ed.). UK The intensive Care Society.
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335-1343. doi:10.2337/dc09-9032
- Lee, M. H., Calder, G. L., Santamaria, J. D., & MacIsaac, R. J. (2018). Diabetic Ketoacidosis in Adult Patients: an Audit of Factors Influencing Time to Normalisation of Metabolic Parameters. *Intern Med J*, 48(5), 529-534. doi:10.1111/imj.13735
- Murthy, K., Harrington, J. T., & Siegel, R. D. (2005). Profound Hypokalemia in Diabetic Ketoacidosis: a Therapeutic Challenge. *Endocr Pract*, 11(5), 331-334. doi:10.4158/ep.11.5.331
- Newton, C. A., & Raskin, P. (2004). Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical and Biochemical Differences. *Arch Intern Med*, 164(17), 1925-1931. doi:10.1001/archinte.164.17.1925
- Nyenwe, E. A., & Kitabchi, A. E. (2016). The Evolution of Diabetic Ketoacidosis: An Update of Its Etiology, Pathogenesis and Management. *Metabolism*, 65(4), 507-521. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.007
- Parsons, P. E., Kronish, J. P., Stapleton, R. D., & Berra, L. (2019). Critical Care. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689-1699.
- Westerberg, D. P. (2013). Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment. *American Family Physician*, 87 (5), 337-346.

Anti-inflammatory activity of the topical formulation of *Drymoglossum piloselloides* (L) Presl. extract on mice

Uji aktivitas anti-inflamasi sediaan topikal ekstrak daun paku sisik saga (*Drymoglossum piloselloides* (L) Presl.) pada mencit

Putu Era Sandhi Kusuma Yuda^{1*}, Ni Putu Dewanty Suwirtawati¹, Ni Luh Kade Arman Anita Dewi¹

¹Department of Natural Medicine, Faculty of Pharmacy, Universitas Mahasaraswati Denpasar

*Corresponding author: erasandhi@unmas.ac.id

Abstract

Background: Chronic inflammation of the joints that occur in the condition of gout or osteoarthritis and rheumatoid arthritis often causes repeated inflammation which requires patients to take a long-term pain medication, leading to serious side effects. Alternative treatment especially from herbal ingredients in a topical form is needed.

Objective: This study aims to evaluate the anti-inflammatory activity of the leaves extract of *Drymoglossum piloselloides* (L) Presl. in mice to prove their potential as an anti-inflammatory agent.

Methods: Mice were divided into four groups (n=7), namely positive control (sodium diclofenac emulgel), negative control (placebo), P1 (emulgel extract 2.5%), and P2 (emulgel extract 5%). The anti-inflammatory activity test was carried out on mice with carrageenan-induced paw edema by measuring the relative changes in the volume of inflammation at 0 and 3 hours after treatment. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests with a confidence level of 95%.

Results: The emulgel contained flavonoids, triterpenoids, steroids, tannins, and quinones. The anti-inflammatory test showed a significant inhibition of inflammation (p <0.05) at concentrations of 2.5% and 5%. This anti-inflammatory activity could be influenced by the phytochemical compounds contained in the emulgel.

Conclusion: *Drymoglossum piloselloides* (L) Presl. emulgel at concentrations of 2.5% and 5% had an anti-inflammatory activity on mice with carrageenan-induced paw edema.

Keywords: inflammation, *Drymoglossum piloselloides* (L) Presl., emulgel

Intisari

Latar belakang: Peradangan kronis pada persendian dapat terjadi pada kondisi *gout* ataupun osteoarthritis dan *rheumatoid arthritis* (RA) sering kali menimbulkan inflamasi berulang yang mengharuskan pasien mengkonsumsi obat nyeri atau anti-inflamasi nonsteroid dan kortikosteroid dalam waktu lama sehingga dapat menimbulkan efek samping yang serius, sehingga diperlukan alternatif pengobatan yang relatif lebih aman terutama dari bahan herbal dalam bentuk topikal.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antiinflamasi emulgel ekstrak daun paku sisik saga (*Drymoglossum piloselloides* (L) Presl.) pada mencit untuk membuktikan potensinya sebagai anti-inflamasi.

Metode: Mencit dibagi empat kelompok (n=7) yaitu kontrol positif (emulgel natrium diklofenak), kontrol negatif (placebo), P1 (emulgel ekstrak konsentrasi 2,5%) dan P2 (emulgel ekstrak konsentrasi 5%). Selanjutnya dilakukan pengujian anti-inflamasi pada mencit *paw edema* yang diinduksi karagenan dengan mengukur perubahan volume peradangan kaki mencit pada jam ke-0 dan jam ke-3 setelah perlakuan. Data selanjutnya dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil: Hasil uji aktivitas anti-inflamasi menunjukkan adanya penghambatan peradangan yang signifikan (p<0,05) baik pada konsentrasi 2,5% maupun 5% pada jam ke-3.

Kesimpulan: Emulgel ekstrak daun paku sisik saga konsentrasi 2,5% dan 5% memiliki aktivitas anti-inflamasi pada *paw edema* mencit yang diinduksi karagenan.

Kata kunci : inflamasi, *Drymoglossum piloselloides* (L) Presl., emulgel

1. Pendahuluan

Gout ditandai dengan peradangan sendi yang menyakitkan dan paling sering terjadi pada sendi *metatarsophalangeal* akibat pengendapan kristal monosodium urat pada ruang sendi. Diagnosis dapat dipastikan dengan melakukan identifikasi kristal monosodium urat dalam cairan sinovial sendi yang terkena. *Gout* akut dapat diobati dengan obat antiinflamasi nonsteroid, kortikosteroid, atau kolkisin. Untuk mengurangi kemungkinan kekambuhan berulang, pasien harus membatasi konsumsi makanan kaya purin tertentu (jeroan, kerang) dan menghindari minuman beralkohol dan minuman yang dimaniskan dengan sirup jagung fruktosa tinggi (Hainer *et al.*, 2014). Selain itu, gangguan peradangan sendi kronis seperti osteoarthritis dan *rheumatoid arthritis* memiliki kesamaan dalam hal peningkatan gejala peradangan dan stres oksidatif yang mengakibatkan perubahan histologis yang progresif serta gejala yang mengganggu pergerakan. Pengobatan konvensional yang saat ini digunakan (mulai dari penghilang rasa sakit hingga agen biologis) cukup memuaskan, tetapi sering kali dikaitkan dengan efek samping yang serius, bahkan dapat mengancam jiwa (Dragos *et al.*, 2017).

Karena kemanjurannya dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah obat yang paling populer digunakan dan ditempatkan dalam Daftar Obat Esensial oleh WHO. Namun, terlepas dari khasiat analgesik, anti-inflamasi dan antipiretik, data dari beberapa uji coba terkontrol plasebo dan studi meta-analisis secara mengkhawatirkan menunjukkan efek samping NSAID pada komplikasi gastrointestinal, kardiovaskular, hati, ginjal, serebral, dan paru-paru (Bindu *et al.*, 2020).

Pasien *gout* maupun osteoarthritis biasanya menggunakan obat-obat NSAID dalam jangka waktu lama. Melihat adanya efek samping pemakaian NSAID dalam pemakaian jangka panjang, maka diperlukan sebuah pengobatan alternatif ataupun komplementer dengan efek samping yang relatif lebih rendah terutama dari bahan herbal. Tanaman obat telah digunakan selama ribuan tahun dalam jamu tradisional, dan merupakan alternatif yang menjanjikan, dengan tingkat efek samping yang lebih rendah dan efisiensi yang sering kali sebanding dengan obat konvensional walaupun mekanisme kerjanya belum diketahui secara pasti.

Salah satu jenis tumbuhan yang telah dimanfaatkan sebagai obat tradisional di Indonesia adalah tanaman paku sisik naga (*Drymoglossum piloselloides*) dari suku *Polypodiaceae*. Masyarakat secara tradisional memanfaatkan paku sisik naga untuk mengobati peradangan, sariawan, pendarahan dan sakit gigi. Penelitian menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki aktivitas sebagai antibakteri (Heriyati *et al.*, 2016). Namun, aktivitas antiinflamasi dari tanaman ini masih sangat jarang diteliti. Untuk melihat adanya potensi dari tanaman ini sebagai agen antiperadangan

khususnya pada kasus radang persendian, maka pada penelitian ini dilakukan pengujian aktivitas antiinflamasi dari ekstrak tanaman paku sisik naga yang dibuat dalam bentuk sediaan topikal. Penggunaan sediaan topikal pada kasus peradangan sendi diharapkan dapat meminimalkan efek samping secara sistemik.

2. Metode

2.1. Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu alat-alat gelas (Erlenmeyer, beaker glass, tabung reaksi), cawan porselain, *drying oven* (Memmert, Jerman), *rotary evaporator* (Buchi, Swiss), dan pletismometer (Orchid, India). Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tanaman paku sisik naga yang diperoleh dari daerah Badung, Bali. Bagian tanaman yang digunakan adalah bagian daunnya yang berbentuk pipih oval, dengan warna daun yang masih hijau. Bahan lain yang digunakan yaitu tween 80 (Saba Kimia, Indonesia), karbopol (Saba Kimia, Indonesia), trietanolamin (Saba Kimia, Indonesia), akuades, etanol 96% (Brataco Chemical, Indonesia), kloroform (Merck, Jerman), amonia (Merck, Jerman), asam sulfat (Merck, Jerman), pereaksi Dragendorff, pereaksi Mayer, asam klorida pekat, natrium hidroksida 25%, asam asetat anhidrat, besi III klorida, karagenan (Sigma, USA), emulgel Voltaren® (Novartis, Indonesia). Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan putih galur Balb/C berumur dua bulan dengan berat 20-30 gram ($21,5 \pm 1,87$ g).

2.2. Pembuatan ekstrak etanol daun paku sisik naga

Sebanyak 330 g serbuk simplisia kering tanaman paku sisik naga dimaserasi dengan 500 ml etanol 96% selama lima hari. Filtrat disaring lalu diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

2.3. Pembuatan emulgel ekstrak daun paku sisik naga

Karbopol direndam dengan air panas kemudian dihomogenkan hingga mengembang dan ditambahkan trietanolamin sampai terbentuk massa gel yang jernih. Fase minyak yang terdiri dari campuran span 20, parafin cair, dan metil paraben dipanaskan pada suhu 70°C hingga homogen. Fase air terdiri dari campuran tween 80, propilen glikol, propil paraben, dan akuades dipanaskan pada suhu 70°C hingga homogen. Semua bahan dicampur dan dihomogenisasi sampai terbentuk emulgel yang stabil.

Tabel 1. Formula emulgel ekstrak paku sisik naga

Komponen	Bahan	Formula (%)	
		P1	P2
Fase air	Ekstrak Paku Sisik Naga	2,5	5
	Carbopol	8,5	8,5
	TEA	qs	qs
	Tween 80	17,5	17,5
	Propilene glycol	2,5	2,5
	Propil paraben	0,015	0,015
	Aquadest	Ad 100	Ad 100
	Etanol 96%	5	5
Fase minyak	Metil paraben	0,1	0,1
	Paraffin cair	2,5	2,5
	Span 20	12,5	12,5

2.4. Skrining fitokimia emulgel

Skrining fitokimia dilakukan dengan metode yang digunakan oleh Kumar *et al.* (2013) menggunakan sampel dalam bentuk larutan uji kemudian direaksikan dengan pereaksi fitokimia. Untuk uji flavonoid digunakan pereaksi ammonia dan asam sulfat pekat dan natrium hidroksida. Hasil positif flavonoid ditunjukkan dengan adanya endapan berwarna kuning. Uji tanin menggunakan pereaksi besi (III) klorida 1% yang mana hasil positifnya ditunjukkan dengan adanya endapan berwarna hitam kehijauan. Uji triterpenoid menggunakan larutan uji kloroform yang ditambahkan asam sulfat pekat. Hasil positif triterpenoid ditunjukkan dengan adanya lapisan cincin berwarna coklat. Uji steroid menggunakan larutan uji kloroform dan ditambahkan pereaksi Lieberman Burchard. Hasil positif steroid menunjukkan adanya perubahan warna biru atau hijau. Uji alkaloid menggunakan pereaksi Dragendorff yang hasil positifnya ditunjukkan dengan adanya endapan coklat. Selain itu, uji alkaloid juga menggunakan pereaksi Mayer yang menunjukkan endapan putih untuk hasil positif. Uji kuinon menggunakan pereaksi natrium hidroksida 1 N dan hasil positif ditunjukkan dengan munculnya endapan berwarna merah.

2.5. Pengujian aktivitas anti-inflamasi

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan desain penelitian yang *Randomized Pre-Test and Post Test with Control Group Design* dengan menggunakan 28 ekor mencit jantan berwarna putih dengan berat mencit 20-30 gram yang dibagi menjadi 4 kelompok uji. Prosedur pengujian aktivitas antiinflamasi pada mencit sudah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian FK UNUD dengan nomor 1538/UN14.2.2. VII. 14/LT/2020. Sebelum diberikan perlakuan, terlebih dahulu telapak kaki mencit diinduksi inflamasi dengan karagenan 0,5%. Pada masing-masing kelompok diberikan perlakuan pada kaki mencit yang mengalami edema yaitu sebagai berikut: kelompok 1 (kelompok kontrol positif) dioleskan emulgel natrium diklofenak pada

udem kaki mencit, kelompok 2 (kelompok kontrol negatif) dioleskan plasebo (emulgel tanpa ekstrak), kelompok 3 dioleskan emulgel ekstrak paku sisik naga 2,5% (P1) dan kelompok 4 dioleskan emulgel paku sisik naga 5% (P2), masing-masing dengan jumlah yang sama dan diberikan setiap jam sampai 3 jam setelah induksi. Volume udem mencit diukur pada jam ke-0 dan jam ke-3 setelah perlakuan, dengan menggunakan alat pletismometer.

2.6. Analisis data

Data volume peradangan ditampilkan dalam nilai persentase peradangan relatif terhadap volume edema sebelum perlakuan ($V_3/V_0 \times 100\%$). Data tersebut diuji secara statistik dengan program SPSS® 20 for Windows menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95% untuk melihat adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok uji dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan yang signifikan antar kelompok.

3. Hasil dan pembahasan

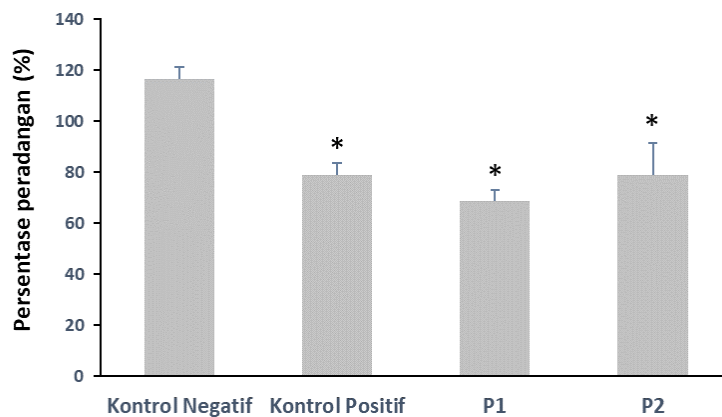
Dari proses ekstraksi didapatkan ekstrak kental sebanyak 13,3 gram dengan rendemen ekstrak 9,92%. Setelah diformulasikan menjadi emulgel, dihasilkan sediaan emulgel berbentuk semi padat dengan warna hijau kekuningan. Berdasarkan uji skrining fitokimia, diperoleh hasil bahwa emulgel tersebut mengandung beberapa golongan senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, tannin, kuinon, steroid dan triterpenoid (Tabel 2). Hasil penelitian Sagita *et al.* (2017) menunjukkan bahwa tanaman paku sisik naga mengandung senyawa flavonoid dan tanin, namun tidak ditemukan adanya kandungan alkaloid dan steroid. Perbedaan tersebut dapat dipengaruhi oleh adanya faktor lingkungan atau habitat tanaman yang mengakibatkan adanya perbedaan biosintesis metabolit sekunder pada tanaman tersebut.

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia ekstrak paku sisik naga

Golongan Metabolit Sekunder	Hasil
Flavonoid	+
Tanin	+
Steroid	+
Alkaloid	-
Kuinon	+
Triterpenoid	+

Dari gambar 2 terlihat bahwa inflamasi pada kelompok kontrol negatif masih terjadi selama tiga jam setelah induksi dengan karagenan. Di sisi lain, pemberian emulgel natrium diklofenak (kontrol positif) mampu menekan volume peradangan hingga 21%, emulgel ekstrak paku sisik naga

2,5% mampu menekan peradangan sebanyak 31% dan emulgel dengan konsentrasi ekstrak 5% mampu menekan peradangan sebanyak 21%, hampir sebanding dengan kontrol positif. Uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa terdapat kelompok yang memiliki perbedaan volume peradangan relatif yang bermakna ($p < 0,05$). Dari hasil pengujian *Mann-Whitney* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada jam ke-3 antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif, kelompok P1, dan kelompok perlakuan P2 ($p < 0,05$). Namun, tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok kontrol positif dengan kelompok P1 dan P2, serta antara kelompok P1 dengan kelompok P2 ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa emulgel 2,5% dan emulgel 5% memiliki efek antiinflamasi yang hampir sama dan kekuatannya sebanding dengan emulgel natrium diklofenak, sehingga dapat disimpulkan bahwa emulgel ekstrak daun paku sisik naga memiliki aktivitas antiinflamasi pada mencit inflamasi yang diinduksi karagenan dengan metode *paw edema*. Adanya efek antiinflamasi tersebut dapat disebabkan oleh adanya kandungan fitokimia yang terdapat pada ekstrak tersebut, namun untuk mengetahui senyawa yang bertanggungjawab terhadap aktivitas tersebut, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.



Gambar 2. Hasil pengujian aktivitas antiinflamasi

*: $p < 0,05$ vs kontrol negatif dengan uji *Mann-Whitney*

Flavonoid diketahui dapat memodulasi ekspresi gen proinflamasi yang mengarah kepada penghambatan respon inflamasi melalui hambatan pada NF κ B. Namun demikian, ketersediaan hayati yang rendah dan kemanjuran klinis flavonoid dikaitkan dengan absorpsi yang buruk, metabolisme oleh enzim pemetabolisme di usus dan hati, serta modifikasi struktural oleh bakteri kolon tetap menjadi masalah utama (Choy *et al.*, 2019). Oleh sebab itu, bentuk sediaan topikal dapat

dijadikan sebagai alternatif dalam pemanfaatan flavonoid sebagai antiinflamasi pada kondisi radang persendian. Walaupun secara per oral, ekstrak etanol daun paku sisik naga pada dosis 50, 100, 150, dan 200 mg/kgBB diketahui tidak menyebabkan efek toksisitas akut secara nyata terhadap nilai darah pada mencit (Yuliasuti & Efrizal, 2014) dan dari hasil penelitian Malinda (2013) menunjukkan bahwa ekstrak paku sisik naga dapat mencegah proses peroksidasi lipid hati pada dosis efektif 97,02 mg/KgBB.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa ekstrak daun paku sisik naga juga mengandung senyawa tanin. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa tanin memiliki efek antiinflamasi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa senyawa punicalagin, sebuah senyawa tanin terhidrolisis dari jus buah delima, menunjukkan beberapa efek biologis, termasuk menghambat produksi sitokin proinflamasi di makrofag. *Punicalagin* memainkan peran penting dalam atenuasi respon inflamasi yang diinduksi LPS di makrofag dan mekanismenya melibatkan *downregulation* jalur pensinyalan *FoxO3a/autophagy* (Cao *et al.*, 2019). Tanin merupakan golongan senyawa polifenol. Polifenol telah diketahui bermanfaat sebagai terapi adjuvan karena potensi efek antiinflamasinya, terkait dengan aktivitas antioksidan, dan penghambatan enzim yang terlibat dalam produksi eikosanoid. Selain itu tanin juga dapat menghambat stress oksidatif yang menyebabkan terjadinya inflamasi kronis. Stres oksidatif dipandang sebagai ketidakseimbangan antara produksi dan eliminasi spesies oksigen reaktif (ROS) yang dapat menyebabkan peradangan kronis. Stres oksidatif dapat mengaktifkan berbagai faktor transkripsi yang mengarah pada ekspresi diferensial dari beberapa gen yang terlibat dalam jalur inflamasi. Peradangan yang dipicu oleh stres oksidatif adalah penyebab dari berbagai penyakit kronis (Hussain *et al.*, 2016).

Selain flavonoid dan tanin, ekstrak daun paku sisik naga pada penelitian ini juga mengandung steroid dan kuinon. Salah satu subgolongan steroid pada tumbuhan adalah sitosterol. Penelitian menunjukkan bahwa beta-sitosterol memiliki efek antiinflamasi yang signifikan pada berbagai model inflamasi akut pada tikus yang diuji dengan model edema kaki tikus dan radang pleura, uji edema telinga tikus, dan uji aktivitas myeloperoksidase pada tikus (Paniagua-Pérez *et al.*, 2017). Hal tersebut menunjukkan bahwa steroid pada tumbuhan juga memiliki potensi antiinflamasi seperti halnya obat antiinflamasi steroid yang telah banyak digunakan pada pengobatan konvensional. Hal tersebut menjadi salah satu yang menarik untuk diteliti lebih lanjut dalam rangka menemukan kandidat obat baru sebagai agen antiinflamasi.

Dari hasil penelitian ini dapat diketahui bahwa ekstrak daun paku sisik naga dalam bentuk emulgel memiliki aktivitas antiinflamasi. Dengan demikian, sediaan ini berpotensi untuk dikembangkan menjadi alternatif agen antiinflamasi yang dapat digunakan secara topikal.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui mekanisme dari ekstrak tersebut dalam menghambat inflamasi serta senyawa yang bertanggungjawab terhadap aktivitas antiinflamasinya.

4. Kesimpulan

Emulgel ekstrak daun paku sisik naga dengan konsentrasi 2,5% dan 5% memiliki aktivitas antiinflamasi pada mencit *paw edema* yang diinduksi karagenan.

Daftar pustaka

- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*, *180*, 114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147
- Cao, Y., Chen, J., Ren, G., Zhang, Y., Tan, X., & Yang, L. (2019). Punicalagin Prevents Inflammation in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages by Inhibiting FoxO3a/Autophagy Signaling Pathway. *Nutrients*, *11*(11). doi:10.3390/nu11112794
- Choy, K. W., Murugan, D., Leong, X. F., Abas, R., Alias, A., & Mustafa, M. R. (2019). Flavonoids as Natural Anti-Inflammatory Agents Targeting Nuclear Factor-Kappa B (NFκB) Signaling in Cardiovascular Diseases: A Mini Review. *Front Pharmacol*, *10*, 1295. doi:10.3389/fphar.2019.01295
- Dragos, D., Gilca, M., Gaman, L., Vlad, A., Iosif, L., Stoian, I., & Lupescu, O. (2017). Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*, *9*(1). doi:10.3390/nu9010070
- Hainer, B. L., Matheson, E., & Wilkes, R. T. (2014). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *American Family Physician*, *90*(12), 831–836.
- Heriyati, H., Khotimah, S., & Wardoyo, E. R. P. (2016). Aktivitas Antibakteri Fraksi Diklorometan dan N-Heksana Paku Sisik Naga (*Drymoglossum piloselloides* (L) Presl.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhi*. *Protobiont*, *5* (3), 82-88.
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*, *2016*, 7432797. doi:10.1155/2016/7432797
- Kumar, R. S., Venkateshwar, C., Samuel, G., & Rao, S. G. (2013). Phytochemical Screening of Some compounds from plant leaf extracts of *Holoptelea integrifolia* (Planch.) and *Celestrus emarginata* (Grah.) used by Gondu tribes at Adilabad District, Andhrapradesh, India. *International Journal of Engineering Science Invention*, *2*(8), 65-70.
- Malinda, A. F., Fatimawali, F., & Yudistira, A. (2013). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Paku Sisik Naga (*Drymoglossum piloselloides* l.presl) terhadap Peroksidasi Lipid Hati pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi CCl4. *PHARMACON*, *2*(2), 72-75.
- Paniagua-Pérez, R., Flores-Mondragón, G., Reyes-Legorreta, C., Herrera-López, B., Cervantes-Hernández, I., Madrigal-Santillán, O., Morales-González, J. A., Álvarez-González, I., & Madrigal-Bujaidar, E. (2017). Evaluation Of The Anti-Inflammatory Capacity Of Beta-Sitosterol In Rodent Assays. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, *14*(1), 123-130.
- Sagita, D., Ichwani, M. N., & Linuria, L. (2017). Skrining Aktifitas Antibakteri dari Ekstrak Sisik Naga (*Pyrosia piloselloides* (L) M.G.Price). *Riset Informasi Kesehatan*, *6*(2), 115-119.
- Yuliasuti, R. R., & Efrizal, E. (2014). Efek Toksisitas Akut Ekstrak Daun Paku Sisik Naga (*Drymoglossum piloselloides* (L.) Presl) terhadap Nilai Darah Mencit Putih (*Mus musculus* L.). *J. Bio. UA*, *3*(4), 332-336.

Kaolin in Pharmaceutical Preparations: A Review

Review: Kaolin Sebagai Bahan Sediaan Farmasi

Rezka Azka Kamila*

Padjadjaran University

*Corresponding author: reezkiaakamila@gmail.com

Abstract

Background: Kaolin is a clay mineral with $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ structure which can be found in sedimentary rocks also known as clay stones. Kaolin consists of clay materials such as quartz, illite, smectite, and hematite, with the largest constituent component being kaolinite. Kaolin is one of the most common minerals with an abundant presence in the earth's crust compared to other minerals, especially in Indonesia. In the pharmaceutical sector, this clay mineral is widely used in Indonesia. Kaolin is known to be a good adsorbent and has good physical, chemical, and surface physicochemical properties.

Objective: This review article aims to provide information about the uses of kaolin in the pharmaceutical industry.

Methods: This review article was written by conducting a literature search study method in the PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases.

Results: In the pharmaceutical field, kaolin is used as an excipient in various types of medicinal preparations, one of which is as a suspension agent because of its ability to stabilize suspensions in a deflocculated state as an emulsifying agent, crushing agent, filling agent, and drug carrier. As an active substance, kaolin is widely used because it has a therapeutic activity. In the cosmetic industry, kaolin can be administered in a variety of topical dosage forms which act as skin protective agents or sunscreens.

Conclusion: Based on the results of the review, it was found that kaolin, with its abundant presence on earth and its great potential in the pharmaceutical field, is used as an active medicinal substance, excipient ingredient, and in the cosmetic field as a sunscreen.

Keywords: Kaolin, excipient, active pharmaceutical ingredient, cosmetics

Intisari

Latar belakang: Kaolin merupakan mineral tanah liat dengan struktur $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ yang dapat ditemukan pada bebatuan sedimen yang juga dikenal sebagai batu lempung. Kaolin terdiri dari material lempung seperti kuarsa, illit, smektit, hematit, dan komponen penyusun yang paling besar adalah kaolinit. Kaolin adalah salah satu mineral paling umum dengan keberadaannya yang melimpah di kerak bumi dibandingkan dengan mineral lain khususnya di Indonesia. Dalam bidang kefarmasian, mineral tanah liat ini banyak digunakan di Indonesia. Kaolin dikenal sebagai bahan adsorben yang baik dan juga memiliki sifat fisika, kimia, dan sifat fisikokimia permukaan yang baik.

Tujuan: Ulasan artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai kegunaan kaolin dalam bidang kefarmasian.

Metode: Ulasan artikel ini ditulis dengan melakukan metode studi penelusuran literatur dalam database *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*.

Hasil: Dalam bidang kefarmasian, kaolin digunakan sebagai bahan excipien berbagai macam jenis sediaan obat salah satunya adalah digunakan sebagai bahan pensuspensi karena kemampuannya untuk menstabilkan tipe suspensi deflokulasi, selain itu kaolin dapat digunakan sebagai agen pengemulsi, penghancur, pengisi, dan pembawa obat. Sebagai zat aktif kaolin banyak digunakan karena memiliki

efek terapi seperti antidiare, antibakteri, dan agen hemostatik. Dalam industri kosmetik kaolin dapat diberikan dalam berbagai macam bentuk sediaan topikal yang berfungsi sebagai tabir surya.

Kesimpulan: Berdasarkan hasil ulasan, didapatkan bahwa kaolin dengan keberadaan yang melimpah di bumi dan potensinya yang besar dalam bidang farmasi yaitu kegunaan kaolin sebagai zat aktif obat, bahan eksipien, dan juga kegunaannya dalam bidang kosmetik sebagai tabir surya.

Kata kunci : Kaolin, eksipien, zat aktif, kosmetik

1. Pendahuluan

Mineral tanah liat adalah salah satu bahan baku yang telah lama digunakan dalam industri farmasi. Selain dapat digunakan sebagai bahan aktif dari suatu sediaan dengan efek farmakologi seperti antidiare, antibakteri, dan agen hemostatik. Kaolin juga digunakan sebagai eksipien dari beberapa sediaan obat bahan pensuspensi, agen pengemulsi, penghancur, pengisi, dan pembawa obat. Pemilihan bahan baku mineral tanah liat ini bergantung pada sifat dan juga kemurnian dari mineral tanah liat tersebut. Sifat fisika kimia yang penting dari suatu tanah liat untuk dapat digunakan dalam industri farmasi adalah reaktivitas permukaannya (adsorpsi, pergantian kation, *swelling*), sifat aliran, kapasitas penyerapan asam, dan kelarutan (Carretero & Pozo, 2009).

Kaolin adalah salah satu mineral tanah liat yang tersusun oleh dominan kaolinit. Kaolin yang keberadaannya melimpah dan merupakan bahan baku yang aman yang dapat digunakan dalam industri kefarmasian dengan tingkat kemurnian yang baik. Partikel kaolin berupa lembaran berbentuk pseudoheksagonal sederhana yang berlapis dan memiliki sifat fisik dan kimia yang baik yang membuatnya digunakan sebagai eksipien (pensuspensi, pengemulsi, pengikat, pengisi, *drug carrier*) (Viseras *et al.*, 2007).

Negara Indonesia memiliki cadangan kaolin yang berlimpah. Beberapa tempat di Indonesia yang menyimpan cadangan kaolin adalah Kalimantan Selatan, Kalimantan Barat, dan Kepulauan Bangka Belitung (Budihartono, 2012; Williams, 2019). Kaolin dalam dunia farmasi telah digunakan sebagai bahan eksipien atau bahan aktif karena kaolin menunjukkan sifat fisika dan kimia yang baik. Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan kaolin sebagai zat aktif maupun eksipien telah berkembang dalam sediaan farmasi baik secara oral maupun topikal.

2. Metode

Ulasan artikel ini ditulis dengan melakukan metode studi penelusuran literatur dalam database *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam

penulisan ulasan artikel ini adalah jurnal-jurnal nasional dan internasional yang membahas mengenai peran kaolin yang digunakan sebagai zat aktif, eksipien sediaan farmasi, dan juga peran kaolin dalam berbagai sediaan kosmetik. Kriteria eksklusinya meliputi jurnal yang membahas peran kaolin sebagai bahan keramik, pestisida, membahas mengenai kegunaan peran kaolin dalam industri kertas, dan peran kaolin diluar bidang kefarmasian.

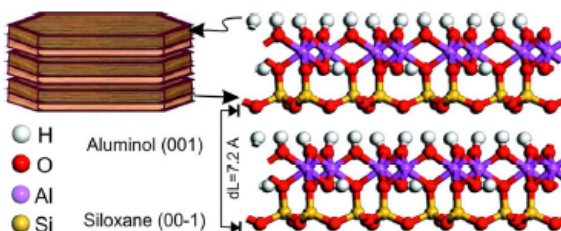
3. Hasil dan pembahasan

3.1 Struktur dan kandungan kaolin

Nama “kaolin” merupakan turunan dari kata Kau-Ling dimana nama tersebut diberikan dari nama bukit dekat Jau-chau Fu, Cina, dimana tempat kaolin pertama kali ditemukan. Struktur kaolin $Al_4Si_4O_{10}(OH)_8$ dan kaolin paling banyak mengandung sekitar 10-95% mineral kaolinite, selain itu kaolin mengandung sekitar SiO_2 sebesar 46.54%; Al_2O_3 sebanyak 39.50%; dan H_2O sekitar 13.96% (Murray, 2007).

Penyusun utama kaolin yaitu kaolinit memiliki bentuk platelet pseudohexagonal dengan ukuran $< 2 \mu m$ dengan bentuk seperti buku yang bertumpuk. Setiap plateletnya tersusun dari beberapa lapisan yang memiliki dua permukaan yang berbeda di tiap sisinya. Lapisan pertama yaitu lapisan tetrahedral silika yang disebut sebagai “sisi siloksan” dimana atom O berikatan dengan atom Si (Awad *et al.*, 2017).

Lapisan lainnya yaitu lapisan alumina oktahedral, dimana gugus OH yang berikatan dengan dengan atom Al yang disebut juga sebagai “sisi aluminol”. Kedua lapisan tetrahedral dan oktahedral ini dihubungkan oleh atom O di suatu sisi dan atom H di sisi yang lainnya, sehingga membentuk struktur yang bertumpuk dengan 8 ikatan hidrogen yang kuat (Awad *et al.*, 2017; Tan, 1995). Setiap lapisan kaolin memiliki interaksi dipol yang kuat, dimana pada sisi siloksan ia bersifat hidrofobik yang didominasi oleh muatan negatif, sedangkan pada sisi aluminol ia bersifat hidrofilik yang memiliki muatan positif seperti dalam Gambar 1 (Awad *et al.*, 2017).



Gambar 1. Struktur kaolin (Awad *et al.*, 2017)

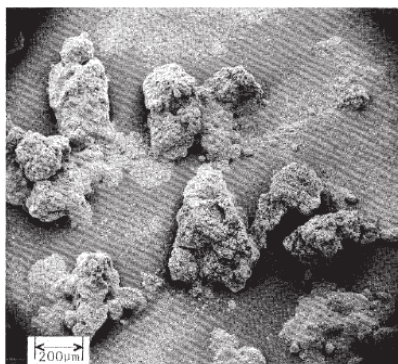
Kaolinite sebagai kandungan utama kaolin dibentuk oleh proses pelapukan yang kuat dari batuan (Chávez-Delgado *et al.*, 2014). Proses pelapukan ini biasanya terjadi secara kimiawi atau perubahan hidrotermal yang dapat juga disebut sebagai proses umum pembuatan tanah yang disebabkan oleh air asam. Proses pelapukan batuan menjadi kaolin biasanya terjadi di permukaan atau sangat dekat dengan permukaan tanah. Di Indonesia, endapan kaolin sebagian besar merupakan hasil dari perubahan batu.

Karakteristik organoleptik kaolin berupa serbuk putih yang ringan, kemudian tidak memiliki kandungan butiran yang kasar, tidak atau hampir memiliki bau, dan memiliki karakteristik seperti tanah liat. Kaolin memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam air dan asam mineral, praktis tidak larut dalam dietil eter, etanol (95%), kaolin memiliki sifat hantar listrik yang rendah serta berat jenisnya 2,60-2,63 gr/cm³, kekerasannya sekitar 2-2,5 (skala mohs) (Depkes-RI, 2014; Rowe *et al.*, 2009).

Bentuk morfologi dan bentuk permukaan partikel dari kaolin dapat dilihat menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) yang dapat dilihat dalam Gambar 2. Spesifikasi industri untuk kualitas mineral kaolin yang digunakan dalam aplikasi di bidang farmasi ditunjukkan pada Tabel 1.

3. 2 Kaolin Sebagai Zat Aktif

Kaolin telah menjadi obat tradisional yang digunakan sejak beberapa ratus tahun yang lalu lebih lengkapnya dapat dilihat dalam Tabel 2. Kaolin memiliki aktivitas terapeutik yang membuatnya mampu menjadi zat aktif untuk mengobati sejumlah penyakit. Kaolin bekerja secara non spesifik dimana kaolin tidak secara spesifik bekerja pada reseptor tertentu dan menghasilkan efek farmakologis. Kaolin bisa diberikan oral sebagai antidiare, antibakteri, dan beberapa penyakit pencernaan seperti peptik ulser. Diare adalah penyakit akut maupun kronik yang ditandai dengan meningkatnya jumlah cairan dari feses. Diare bisa diakibatkan karena infeksi bakteri, toksik, alergi, penyerapan usus yang tidak baik, dan lain sebagainya (Carretero & Pozo, 2010).



Gambar 2. Scanning Electron Microscopy (SEM) kaolin (Rowe *et al.*, 2009)

Tabel 1. Presentase komposisi kimia dalam mineral tanah liat yang digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik (Harben, 2002).

No.	Komposisi Kimia	Rentang (%)
1.	Al ₂ O ₃	38,1-39,5
2.	Fe ₂ O ₃	0,1-0,2
3.	Na ₂ O	0-0,1
4.	K ₂ O	0-0,2
5.	TiO ₂	0-0,1,4
6.	Ba ²⁺	rendah (ppm)

Kaolin banyak digunakan sebagai agen antidiare dalam formulasi beberapa produk obat karena memiliki kapasitas adsorpsi dan luas permukaan area yang besar. Selain dapat mengurangi cairan yang berlebih, dapat juga mengadsorpsi gas dari sistem pencernaan. Salah satu contohnya adalah obat kaolin dalam bentuk suspensi. Aktivitas dari kaolin untuk mengobati diare tergantung pada kapasitas penyerapan cairan dan sekresi yang berlebih selain dengan inaktivasi bakteri dan virus dalam saluran pencernaan seperti virus *Norwalk*, rotavirus, *Salmonella*, *Shigella*, dan *Escherichia coli* (Carretero & Pozo, 2010; Clark & Ede, 2011). Kaolin sebagai antidiare diadministrasikan secara oral, umumnya dalam bentuk suspensi dan diformulasikan dengan pektin sebagai adsorben dan pembentuk masa. Contoh produk antidiare kaolin seperti Koltin®, Kaopectate®, Dianos®, Guanistrep®, Kaometa®, Novadiar®, dan lainnya (BPOM, 2015).

Kaolin memiliki efek terapeutik untuk mengobati beberapa penyakit pencernaan seperti pelindung mukosa, peptik ulser, dan *nausea* (Voinot *et al.*, 2014; Young *et al.*, 2010). Sebagai pelindung mukosa, kaolin yang diadministrasikan secara oral dapat melekat pada pada mukus dalam lambung yang akan mengadsorpsi sekresi mukus, gas, toksin, dan melindungi dinding membran lambung dan usus dari kerusakan dan biodegradasi. Selain itu,

kaolin oral dapat memfasilitasi pencernaan dan absorpsi lipid untuk mencegah penyakit gastritis. Hal ini terjadi karena meningkatnya hidrolisis triasilgliserol dan merangsang penyerapan asam lemak melalui mukosa usus (Habold *et al.*, 2009).

Tabel 2. Aktivitas terapeutik kaolin

Zat Aktif	Aktivitas Terapeutik	Bentuk Sediaan	Referensi
Kaolin-Pektin	Antidiare dan Pelindung Mukosa	<ul style="list-style-type: none"> Suspensi (Guanistrep®, Dianos®, Kaopectate®, Koltin®, dan Novadiar®) Sirup (Kaometa®) Tablet (Neo Diaform® dan Selevioform®) 	(Williams, 2019)
Kaolin	Antibakteri	<ul style="list-style-type: none"> Nanokomposit kaolin dengan ZnO Modifikasi kaolin dengan setiltrimetilamonium bromide 	(Dědková <i>et al.</i> , 2015; Malek <i>et al.</i> , 2015)
Kaolin	Agen Hemostatik	QuikClot Combat Gauze®	(Gan <i>et al.</i> , 2019; Zhang <i>et al.</i> , 2015)

Menurut Lafi & Al-Dulaimy (2011) serta Otto & Haydel (2013) kaolin memiliki kemampuan sebagai bakterisidal. Kemampuan ini pada mineral seperti kaolin bergantung pada karakteristik fisika dan kimianya. Proses bakterisidal fisik bergantung pada kemampuan adsorpsi permukaan diantara partikel dari kaolin dengan dinding sel pada bakteri, karena daya tarik elektrostatik. Contohnya adalah *Staphylococcus gallinarum* dan juga *Pseudomonas putida* menunjukkan afinitas adsorpsi tinggi pada permukaan partikel kaolin. Penarikan di permukaan ini mengganggu penyerapan nutrisi metabolik dari bakteri tersebut (Williams, 2017).

Nanokomposit kaolin dengan ZnO juga dikatakan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, dan *Staphylococcus aureus*. Aktivitas fotokatalitik ZnO serta interaksi biologis dengan sel bakteri menyebabkan terjadinya aktivitas antibakteri (Dědková *et al.*, 2015). Modifikasi kaolin bersama dengan setiltrimetilamonium bromide juga telah dikonfirmasi memiliki aktivitas antibakteri yang baik terhadap *Pseudomonas aeruginosa* (Malek *et al.*, 2015).

Aktivitas terapeutik lain dari kaolin adalah sebagai agen hemostatik. Mekanisme koagulasi terjadi dalam tiga fase hemostatik, inisiasi (pembentukan thrombin) amplifikasi (agregasi platelet), dan propagasi (pembentukan fibrin dan stabilisasi fibrin). Aktivitas agen hemostatik seperti mineral dan biopolimer terjadi pada fase amplifikasi dan propagasi

dengan membuat *mesh* atau jaring yang akan memfasilitasi agregasi dan koagulasi trombosit (Glick *et al.*, 2013).

Potensi pembekuan darah oleh kaolin dipengaruhi langsung oleh permukaan kaolin yang bermuatan negatif pada pH darah dan plasma manusia. Karena itu, ketika kaolin bertemu dengan darah, proses pembekuan darah berlangsung secara instan dengan mengubah dan meningkatkan faktor XII ke bentuk aktifnya yang akan mengaktifkan faktor XI yang berakhir dengan pembentukan fibrin. Produk kaolin sebagai agen hemostatik diadministrasikan secara topikal untuk mengobati luka secara umum (Glick *et al.*, 2013; Gegel *et al.*, 2012; Chavez-Delgado *et al.*, 2014; Pourshahrestani *et al.*, 2016).

Salah satu produk agen hemostatik yaitu adalah QuikClot Combat Gauze® yang telah digunakan dalam dunia militer. QuikClot Combat Gauze® merupakan hemostatik dressing yang berisi kaolin dimana kaolin bekerja dengan mengaktifasi faktor XII dan faktor XI dari jalur koagulasi intrinsic (Zhang *et al.*, 2015).

3.3 Kaolin sebagai eksipien

Kaolin digunakan sebagai bahan eksipien suatu sediaan farmasi dengan memiliki berbagai macam fungsi eksipien itu sendiri seperti yang sudah diringkas dalam Tabel 3. Fungsi kaolin sebagai bahan pensuspensi dimana kaolin berfungsi untuk menstabilkan tipe suspensi deflokulasi agar partikel bisa diresuspensikan kembali dengan pengocokan sebelum obat digunakan. Keadaan deflokulasi adalah suatu keadaan dimana partikel saling menyatu dan laju pengendapannya sangat lambat yang akan mengakibatkan *caking* (Kumar, R. S. & Yagnesh, 2016).

Tabel 3. Kaolin sebagai bahan pensuspensi

Jenis Eksipien	Konsentrasi	Bentuk Sediaan	Referensi
Pensuspensi	2%	Suspensi ibuprofen dan domperidon maleat	(Niazi, 2009)
Pensuspensi	4%	Suspensi Kalamina	(Izzah, 2019)
Pensuspensi	10%	Suspensi Toxiban®	(Carretero & Pozo, 2009)

Kaolin digunakan sebagai bahan pensuspensi dalam berbagai formulasi sediaan obat secara oral maupun topikal. Suspensi yang menggunakan kaolin sebagai bahan pensuspensi memiliki sifat aliran *non-newtonian* pseudoplastik, dimana viskositas turun dengan kenaikan *shear rate*. Perubahan sifat aliran dan stabilitas suspensi kaolin dapat terjadi karena adanya muatan yang berbeda di permukaan partikel (potensial zeta). Hal ini dipengaruhi juga oleh

nilai pH, variasi kristalinitas dari kaolin, dan konsentrasi elektrolit. Umumnya, naiknya pH serta potensial zeta membuat *yield stress* suspensi kaolin turun (Gupta *et al.*, 2011; Teh *et al.*, 2009). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Izzah (2019), untuk menguji peran kaolin sebagai bahan pensuspensi dinyatakan bahwa kaolin dalam konsentrasi 4% memiliki hasil yang paling baik dibandingkan dalam konsentrasi kaolin rentang 1% sampai 4% dimana kaolin dapat menstabilkan suspensi kalamina dengan baik.

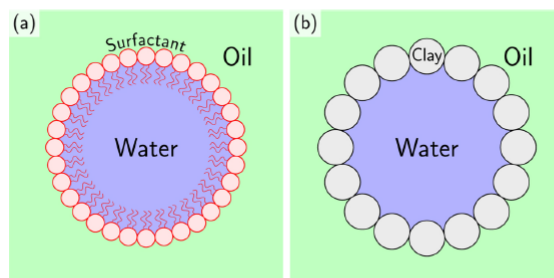
Formulasi suspensi dengan kristalinitas kaolin yang rendah dilaporkan memperlihatkan tekanan serta bertambahnya viskositas yang lebih tinggi dibandingkan sebelum diformulasikan menggunakan kristalinitas kaolin yang tinggi (Ndlovu *et al.*, 2015). Permukaan kaolin yang dominan memiliki muatan negatif menyebabkan terbentuknya tolakan elektrostatis permanen diantara partikel. Kaolin tidak hanya digunakan sebagai agen pensuspensi, kaolin juga merupakan agen pengemulsi. Mekanisme dari emulsifikasi ditandai dengan turunnya tegangan antar muka diantara kedua fase yang tidak dapat bercampur (Bora *et al.*, 2014). Peran kaolin sebagai bahan pengemulsi dapat dilihat dalam Tabel 4.

Tabel 4. Kaolin sebagai bahan pengemulsi

Bahan Pengemulsi	Konsentrasi	Bentuk Sediaan	Referensi
Kaolin	15%	Emulsi minyak dalam air	(Kpogbemabou <i>et al.</i> , 2014)
Kaolin dengan surfaktan non ionik noigen RN 10 (<i>Polyoxyethylene alkylphenyl ether</i>)	5%	Emulsi minyak-dalam-minyak	(Tawfeek <i>et al.</i> , 2014)
Kaolin	10%	Emulsi minyak dalam air	(Song & Kovsky, 2019)

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tawfeek *et al.* (2014), dilakukan penelitian mengenai efek kaolin pada stabilitas emulsi sistem minyak dalam minyak. Dalam penelitian ini dikatakan bahwa kaolin yang telah dicampur minyak formamida/paraffin tidak menunjukkan keadaan stabil untuk sistem emulsi dalam semua konsentrasi, selain itu sistem emulsi yang ditambahkan hanya dengan kaolin konsentrasi 5% menghasilkan efisiensi emulsifikasi tertinggi dibandingkan dengan kaolin konsentrasi 0,5-3%. Lalu, ketika ditambahkan dengan surfaktan nonionic noigen RN 10 (*Polyoxyethylene alkylphenyl ether*) stabilitas dari emulsi meningkat. Surfaktan ini diketahui dapat menaikkan keterbasan dari

partikel kaolin yang pada akhirnya menunjukkan peningkatan stabilitas dari emulsi. Ilustrasi kerja penstabil emulsi bisa dilihat dalam Gambar 3.



Gambar 3. Ilustrasi kerja penstabil emulsi. (a) surfaktan sebagai penstabil emulsi. (b) emulsi pickering yang distabilkan oleh partikel tanah liat (Song & Kovscek, 2019)

Penelitian yang dilakukan oleh Song & Kovscek (2019) didapatkan hasil bahwa kaolin yang digunakan dalam emulsi minyak dan air dengan konsentrasi dibawah 0,81% tidak dapat menghasilkan emulsi yang stabil. Dengan meningkatnya konsentrasi kaolin, emulsi menjadi lebih stabil. Dalam penelitian ini disebutkan bahwa kaolin dapat berperan sebagai penstabil emulsi dalam emulsi minyak dalam air. Demikian dalam formulasi sediaan topikal semisolid, permukaan partikel kaolin dapat diaktivasi untuk dapat digunakan sebagai agen amfilik yang berfungsi meningkatkan juga menstabilkan air dalam obat hidrofobik sehingga dapat berada di fase homogen terdispersi.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Onyekweli *et al.* (2003), kaolin diformulasikan dengan klorokuin dan klorfeniramin dalam bentuk tablet sebagai glidan atau lubrikan, didapatkan hasil bahwa kaolin dapat bertindak sebagai lubrikan pada formulasi tablet tetapi, kaolin dapat menurunkan pelepasan zat aktif klorokuin dan klorfeniramin dari formulasi tersebut karena sifat adsorpsinya. Penelitian yang dilakukan oleh Onyishi *et al.* (2013) ditunjukkan kapsul vitamin B6 yang telah diformulasikan bersama kaolin sebagai bahan pengisi dapat dibuat dengan sistem penghantar obat pelepasan terkendali. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Yu & Bi (2015) dilaporkan bahwa terjadi penyerapan naproksen atau obat inflamasi sampai ke permukaan kaolin. Dikatakan bahwa interaksi ini terjadi antara cincin diaromatik obat dengan permukaan siloksan kaolin.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kaolin dapat berperan sebagai *drug carrier*. Material yang dilaporkan memiliki kemampuan sebagai *drug carrier* antara lain adalah mineral tanah liat (kaolin, hallosit, montmorillonit, dan paligorskit), mineral sintetik, polimer

tanah liat atau komposit polisakarida, nanokomposit polimer tanah liat. Peran kaolin sebagai *drug carrier* dapat dilihat dalam Tabel 5.

Tabel 5. Kaolin sebagai *drug carrier*

Bentuk Sediaan	Zat yang Dibawa	Jenis Aktivitas	Referensi
Kaolin Nanotube	5-fluorourasil (5FU)	Antikanker	(Abukhadra & Allah, 2019).
Kaolin Nanotube	klorheksidin dihidroklorida	Antibakteri	(Holešová <i>et al.</i> , 2016).
Kaolin-Zeolit Nanotube	amoksisilin	Antibakteri	(Wardani <i>et al.</i> , 2020).

Penelitian oleh Abukhadra & Allah (2019) dilakukan sintesis kaolin nanotube sebagai *drug carrier* untuk 5-fluorourasil yang merupakan antikanker. Produk yang dibuat menunjukkan kapasitas enkapsulasi yang tinggi untuk 5-fluorourasil (5FU) sebesar 103 mg/gr. Kemudian, penelitian ini menunjukkan profil lepas obat terkendali dapat berlanjut hingga 60 jam pada kondisi pH yang diterima oleh pembawa.

Peran kaolin sebagai *drug carrier* juga dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Wardani *et al.* (2020) memperlihatkan Kaolin-Zeolit dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk amoksisilin sebagai obat antibakteri. Penelitian lain oleh Holešová *et al.* (2016) dimana digunakan kaolin sebagai pembawa untuk klorheksidin dihidroklorida (CH) sebagai antibakteri. Didapatkan hasil dimana nanokomposit ini memiliki efisiensi antibakteri yang baik untuk bakteri gram positif contohnya *S. aureus* serta *E. coli*. Nanokomposit ini dinilai berpotensi digunakan sebagai antibakteri untuk pengobatan lokal dengan aktivitas antimikroba jangka panjang.

3.4 Kaolin dalam kosmetika

Bahan-bahan alami yang banyak memiliki manfaat dibidang kosmetik salah satunya adalah mineral lempung kaolin. Penggunaan mineral dalam produk perawatan kulit memiliki beberapa persyaratan antara lain adalah tidak toksik, tidak reaktif, tidak alergenik, dan tidak dapat penetrasi ke jaringan internal untuk menghindari efek sekunder (Chong, 2013; López-Galindo *et al.*, 2007). Selain memiliki banyak manfaat sebagai eksipien dan zat aktif suatu sediaan, kaolin juga sering digunakan dalam industri kosmetik yang bisa dilihat dalam Tabel 6. Dalam beberapa penelitian disebutkan kaolin digunakan dalam formulasi masker lumpur karena kaolin berfungsi untuk menyerap kotoran pada pori-pori kulit, dapat mencegah timbulnya jerawat, memperhalus kulit wajah, dan memperlancar peredaran darah. Dalam

formulasi ini kaolin dikombinasikan dengan bentonit yang juga merupakan mineral lempung yang juga berfungsi sebagai penyerap kotoran di pori-pori wajah (Fauziah, 2018).

Selain sebagai masker lumpur, kaolin dapat digunakan dalam formulasi pencuci wajah karena dalam penelitian terbukti kaolin adalah salah satu dari jenis mineral yang bisa mengadsorpsi bakteri *Staphylococcus aureus* di waktu yang bersamaan dengan air. Penelitian lain juga membuktikan bahwa kaolin *facial wash* dengan konsentrasi 15% efektif membersihkan bakteri *Propionibacterium acnes* yaitu bakteri penyebab jerawat (Melian, 2018). Beberapa mineral seperti kaolin diberikan dalam bentuk bedak, krim, dan *ointment* untuk melindungi kulit dari agen-agen luar, seperti eksudat, dan ekskresi cairan yang berlebih (Gubitosa *et al.*, 2015).

Tabel 6. Bentuk Sediaan Kosmetik Kaolin dan Fungsinya

Bentuk Sediaan	Konsentrasi	Fungsi	Referensi
Masker lumpur	25%	Adsorben	(Fauziah, 2018).
Pencuci muka	15%	Antijerawat	(Melian, 2018).
Bedak	20%	Agen penutup	(Garg <i>et al.</i> , 2014).
Masker wajah	35%	Antipolusi	(Mistry, 2017).
<i>Oinment</i>	25%	Adsorben	(Carretero & Pozo, 2010).
Krim	20%	Tabir surya	(Ng'etich <i>et al.</i> , 2014).

Kaolin sendiri memiliki aktivitas sebagai pelindung kulit yang baik yang juga banyak digunakan untuk mengatasi iritasi kulit dan alergi. Kaolin secara topikal juga digunakan sebagai *sunscreen* untuk menurunkan efek dari radiasi ultraviolet (UV-A dan UV-B, dengan panjang gelombang 320-400nm dan 290-320nm) yang dapat menyebabkan kerusakan kulit dan kanker. Kemampuan kaolin untuk memblokir UV kebanyakan dipengaruhi oleh ukuran partikel dari zat aktif (Maniaia *et al.*, 2013). Formulasi kaolin dalam bentuk krim *sunscreen* dinilai baik dan menunjukkan perlindungan UV yang tinggi (60-80%) (Ng'etich *et al.*, 2014).

Kesimpulan

Kaolin memiliki manfaat yang besar dalam bidang kesehatan juga industri farmasi sebagai bahan eksipien pensuspensi yang baik, agen pengemulsi, dan sebagai pembawa obat. Kaolin juga memiliki manfaat sebagai zat aktif sediaan sebagai obat antidiare, antibakteri, dan agen hemostatik. Selain itu, kaolin memiliki peran dalam industri kosmetik untuk perawatan kulit.

Daftar pustaka

- Abdel-Khalek, N. A., El-Sayed, S. M., Selim, K. A., El-Hendawy, H. H., & Elbaz, R. M. (2014). Interaction Between Kaolinite and Staphylococcus Gallinarum Bacteria. *Journal of Mining World Express*, 67, 21825-21830. doi:10.14355/mwe.2014.03.007
- Abukhadra, M. R., & Allah, A. F. (2019). Synthesis and Characterization of Kaolinite Nanotubes (KNTs) As a Novel Carrier for 5-Fluorouracil of High Encapsulation Properties and Controlled Release. *Inorganic Chemistry Communications*, 103, 30-36. doi:https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.03.005
- Awad, M. E., López-Galindo, A., Setti, M., El-Rahmany, M. M., & Iborra, C. V. (2017). Kaolinite in Pharmaceutics and Biomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(1), 34-48. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.056
- Bonina, F., Giannossi, M., Medici, L., Puglia, C., Summa, V., & Tateo, F. (2007). Adsorption of Salicylic Acid on Bentonite and Kaolin and Release Experiments. *Applied Clay Science*, 36(1-3), 77-85. doi:https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.07.008
- Bora, A., Deshmukh, S., Swain, K., & Chowdhury, G. (2014). Recent Advances in Semisolid Dosage Form. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*, 5(9), 3594-3608. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.5(9).3594-08
- BPOM. (2015). Kaolin, Ringan. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan. Retrieved from <http://pionas.pom.go.id/monografi/kaolin-ringan>. Accessed on 7 Mei 2020
- Budihartono, S. (2012). Pengaruh Pressureless Sintering Komposit Al-Kaolin Terhadap Densitas, Kekerasan dan Struktur Mikro. *Traksi*, 12(1). doi:https://doi.org/10.26714/traksi.12.1.2012.%25p
- Carretero, M. I., Gomes, C. S. F., & Tateo, F. (2006). Clays and Human Health. In *Handbook of Clay Science* (Vol. 1, pp. 717-741): Developments in Clay Science.
- Carretero, M. I., & Pozo, M. (2009). Clay and Non-Clay Minerals in The Pharmaceutical Industry: Part I. Excipients and Medical Applications. *Applied Clay Science*, 46(1), 73-80. doi:10.1016/j.clay.2009.07.017
- Carretero, M. I., & Pozo, M. (2010). Clay and Non-Clay Minerals in The Pharmaceutical and Cosmetic Industries Part II. Active Ingredients. *Applied Clay Science*, 47(3-4), 171-181. doi:https://doi.org/10.1016/j.clay.2009.10.016
- Chávez-Delgado, M. E., Kishi-Sutto, C. V., De la-Riva, X. N. A., Rosales-Cortes, M., & Gamboa-Sánchez, P. (2014). Topic Usage of Kaolin-Impregnated Gauze As a Hemostatic in Tonsillectomy. *The Journal of Surgical Research*, 192(2), 678-685. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.05.040
- Chong, W.-S. (2013). Dermatology in The Military Field: What Physicians Should Know? *World Journal Clinical Cases*, 1(7), 208-211. doi:10.12998/wjcc.v1.i7.208
- Clark, A., & Ede, R. (2011). Acute Diarrhoea: Causes and Recommended Management. *Prescriber*, 22(22), 20-30. doi:https://doi.org/10.1002/psb.839
- Dědková, K., Janíková, B., Matějová, K., Peikertová, P., Neuwirthová, L., Holešinský, J., & Kukutschová, J. (2015). Preparation, Characterization and Antibacterial Properties of ZnO/Kaoline Nanocomposites. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 148, 113-117. doi:https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.03.034
- Depkes-RI. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. In (pp. 1818).
- Dewi, R., Agusnar, H., Alfian, Z., & Tamrin. (2018). *Characterization of Technical Kaolin Using XRF, SEM, XRD, FTIR and its Potentials As Industrial Raw Materials*. Paper presented at the Journal of Physics: Conference Series.
- Droy-Lefaix, M., & Tateo, F. (2006). Clays and clay minerals as drugs. In *Handbook of Clay Sciences* (Vol. 1, pp. 743-752): Development in Clay Science.

- Fauziah, D. W. (2018). Pengaruh Basis Kaolin dan Bentonit Terhadap Sifat Fisika Masker Lumpur Kombinasi Minyak Zaitun (Olive Oil) dan Teh Hijau (Camelia sinensis). *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains dan Kesehatan*, 3(2), 9-13.
- Gan, C., Hu, H., Meng, Z., Zhu, X., Gu, R., Wu, Z., Dou, G. (2019). Characterization and Hemostatic Potential of Two Kaolins from Southern China. *Molecules*, 24, 3160. doi:10.3390/molecules24173160
- Garg, T., Rath, G., & Goyal, A. K. (2014). Comprehensive Review on Additives of Topical Dosage Forms for Drug Delivery. *Drug Delivery*, 22(8), 969-987. doi:10.3109/10717544.2013.879355
- Gegel, B., Burgert, J., Gasko, J., Campbell, C., Martens, M., Keck, J., Johnson, D. (2012). The Effects of QuikClot Combat Gauze and Movement on Hemorrhage Control in a Porcine Model. *Military Medicine*, 177(12), 1543-1547. doi:10.7205/MILMED-D-12-00165
- Glick, J. B., Kaur, R. R., & Siegel, D. (2013). Achieving Hemostasis in Dermatology-Part II: Topical Hemostatic Agents. *Indian Dermatol Online*, 4(3), 172-176. doi:10.4103/2229-5178.115509
- Gomes, C. d. S. F., & Silva, J. B. P. (2006). *Minerals and Human Health: Benefits and Risks*: Centro de Investigaçao Minerais Industriais e Argilas.
- Gubitosa, J., Rizzi, V., Fini, P., & Cosma, P. (2015). Hair Care Cosmetics: From Traditional Shampoo to Solid Clay and Herbal Shampoo, A Review. *Cosmetics*, 6(1), 13. doi:https://doi.org/10.3390/cosmetics6010013
- Gupta, V., Hampton, M. A., Stokes, J. R., Nguyen, A. V., & Miller, J. D. (2011). Particle Interactions in Kaolinite Suspensions and Corresponding Aggregate Structures. *Journal of Colloid and Interface Science*, 359(1), 95-103. doi:https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.03.043
- Habold, C., Reichardt, F., Le Maho, Y., Angel, F., Liewig, N., Lignot, J.-H., & Oudart, H. (2009). Clay Ingestion Enhances Intestinal Triacylglycerol Hydrolysis and Non-Esterified fatty Acid Absorption. *British Journal of Nutrition*, 102(2), 249-257. doi:doi:10.1017/S0007114508190274
- Harben, P. W. (2002). *The industrial minerals handybook: a guide to markets, specifications, & prices*: Metal Bulletin.
- Holešová, S., Hundáková, M., & Pazdziora, E. (2016). Antibacterial Kaolinite Based Nanocomposites. *Procedia Materials Science*, 12, 124-129. doi:https://doi.org/10.1016/j.mspro.2016.03.022
- Izzah, N. (2019). *Purifikasi dan Karakterisasi Kaolin Asal Bangka Belitung sebagai Eksiipien Farmasi dengan Kualitas Pharmaceutical Grade*.
- Kumar, & Lingfa, P. (2019). Sodium Bentonite and Kaolin Clays: Comparative Study on Their FT-IR, XRF, and XRD. *Materials Today: Proceedings*, 22, 737-742. doi:10.1016/j.matpr.2019.10.037
- Kumar, R. S., & Yagnesh, T. N. S. (2016). Pharmaceutical Suspensions: Patient Compliance Oral Dosage Forms. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(12), 1471-1537. doi:10.20959/wjpps201612-8159
- Lafi, S. A., & Al-Dulaimy, M. R. (2011). Antibacterial Effect of Some Mineral Clays in Vitro. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, G. Microbiology*, 3(1), 75-81. doi:10.21608/eajbsg.2011.16697
- Lavkulich, L. M., Schreier, H. E., & Wilson, J. E. (2014). Effects of Natural Acids on Surface Properties of Asbestos Minerals and Kaolinite. *Journal of Environmental Science and Health Part A Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 49(6), 617-624. doi:10.1080/10934529.2014.865401

- López-Galindo, A., Viseras, C., & Cerezo, P. (2007). Compositional, Technical and Safety Specifications of Clays to be Used As Pharmaceutical and Cosmetic Products. *Applied Clay Science*, 36(1-3), 51-63. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.016>
- Malek, N. A. N. N., Ishak, S. A., & Kadir, M. R. A. (2015). *Antibacterial Activity of Copper and Ctab Modified Clays Against Pseudomonas Aeruginosa*. Paper presented at the Advanced Materials Research.
- Manaia, E. B., Kaminski, R. C. K., Corrêa, M. A., & Chiavacci, L. A. (2013). Inorganic UV Filters. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(2), 201-209. doi:10.1590/S1984-82502013000200002
- Melian, E. (2018). *Formulasi Kaolin Facial Wash Dengan Variasi Konsentrasi Sodium Laurileter Sulfat (Sles) dan Uji Daya Bersihnya Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat (Propionibacterium Acnes)*. Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Mistry, N. (2017). Guidelines for Formulating Anti-Pollution Products. . *Cosmetics*, 4(4), 57. doi:10.3390/cosmetics4040057
- Murray, H. H. (2007). *Applied Clay Mineralogy 1st Edition*. Amsterdam: Elsevier.
- Ndlovu, B., Farrokhpay, S., Forbes, E., & Bradshaw, D. (2015). Characterisation of Kaolinite Colloidal and Flow Behaviour Via Crystallinity Measurements. *Powder Technology*, 269, 505-512. doi:10.1016/j.powtec.2014.09.029
- Ng'etich, W. K., Mwangi, E. M., Kiptoo, J., Digo, C. A., & Ombito, J. O. (2014). In Vitro Determination of Sun Protection Factor on Clays Used for Cosmetic Purposes in Kenya. *Chemistry and Materials Research*, 6(7), 25-30.
- Niazi, S. K. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Volume 3, Liquid Products*. New York: nforma Helathcare.
- Onyekweli, A. O., Usifoh, C. O., Okunrobo, L. O., & Zuofa, J. D. (2003). Adsorptive Property of Kaolin in Some Drug Formulations. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2(1), 155-159. doi:10.4314/tjpr.v2i1.14580
- Onyishi, V. I., Chime, S. A., & Adibe, C. V. (2013). Formulation of Pyridoxine Hydrochloride Sustained Release Capsules: Effect of Propylene Glycol Co-Solvent on The in Vitro Release. *African Journal of Pharmacy Pharmacology*, 7(15), 809-815. doi:10.5897/AJPP2013.3528
- Otto, C. C., & Haydel, S. E. (2013). Microbicidal Clays: Composition, Activity, Mechanism of Action, and Therapeutic Applications. *Microbial Pathogens Strategies for Combating Them: Science, Technology Education*, 1169-1180.
- Pourshahrestani, S., Zeimaran, E., Djordjevic, I., Kadri, N. A., & Towler, M. R. (2016). Inorganic Hemostats: The State-of-The-Art and Recent Advances. *Materials Sci Eng C Mater Bio Appl*, 58, 1255-1268. doi:10.1016/j.msec.2015.09.008
- Rodrigues, L. A. D., Figueiras, A., Veiga, F., De Freitas, R. M., Nunes, L. C. C., Filho, E. C. D., & Leite, C. M. D. (2013). The Systems Containing Clays and Clay Minerals From Modified Drug Release: A Review. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 642-651. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.068>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients: Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Song, W., & Kovscek, A. R. (2019). Spontaneous Clay Pickering Emulsification. *Colloids Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, 577, 158-166. doi:10.1016/j.colsurfa.2019.05.030
- Tan, K. H. (1995). *Dasar-Dasar Kimia Tanah*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Tawfeek, A. M., Dyab, A. K. F., & Al-Lohedan, H. A. (2014). Synergetic Effect of Reactive Surfactants and Clay Particles on Stabilization of Nonaqueous Oil-in-Oil (O/O)

- Emulsions. *Journal of Dispersion Science Technology*, 35(2), 265-272. doi:<https://doi.org/10.1080/01932691.2013.769110>
- Teh, E.-J., Leong, Y.-K., Liu, Y., Fourie, A., & Fahey, M. (2009). Differences in The Rheology and Surface Chemistry of Kaolin Clay Slurries: The Source of The Variations. *Chemical Engineering Science*, 64(17), 3817-3825. doi:10.1016/j.ces.2009.05.015
- Vasiliadou, I. A., Papoulis, D., Chrysikopoulos, C. V., Panagiotaras, D., Karakosta, E., Fardis, M., & Papavassiliou, G. (2011). Attachment of Pseudomonas Putida onto Differently Structured Kaolinite Minerals: A Combined ATR-FTIR and ¹H NMR Study. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*, 84(2), 354-359. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.01.026>
- Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P., & Lopez-Galindo, A. (2007). Uses of Clay Minerals in Semisolid Health Care and Therapeutic Products. *Applied Clay Science*, 36(1-3), 37-50. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.07.006>
- Viseras, C., Cerezo, P., Sanchez, R., Salcedo, I., & Aguzzi, C. (2010). Current Challenges in Clay Minerals for Drug Delivery. *Applied Clay Science*, 48(3), 291-295. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.01.007>
- Voinot, F., Fischer, C., Schmidt, C., Ehret-Sabatier, L., & Angel, F. (2014). Controlled Ingestion of Kaolinite (5%) Modulates Enteric Nitrergic Innervation in Rats. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 28(4), 405-413. doi:10.1111/fcp.12040
- Wardani, D. S., Mahatmanti, F. W., & Jumaeri, J. (2020). Sintesis Zeolit dari Kaolin sebagai Carrier Amoksisilin. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 9(2), 92-98.
- Williams, L. B. (2017). Geomimicry: Harnessing The Antibacterial Action of Clays. *Clay Minerals*, 52(1), 1-24. doi:10.1180/claymin.2017.052.1.01
- Williams, L. B. (2019). Natural Antibacterial Clays: Historical Uses and Modern Advances. *Clays Clay Minerals*, 67(1), 7-24. doi:10.1007/s42860-018-0002-8
- Young, S. L., Wilson, M. J., Hillier, S., Delbos, E., Ali, S. M., & Stoltzfus, R. J. (2010). Differences and commonalities in physical, chemical and mineralogical properties of Zanzibari geophagic soils. *Journal of Chemical Ecology*, 36(1), 129-140. doi:10.1007/s10886-009-9729-y
- Yu, C., & Bi, E. (2015). Roles of Functional Groups of Naproxen in its Sorption to Kaolinite. *Chemosphere*, 138, 335-339. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.023>
- Zhang, Y.-J., Gao, B., & Liu, X.-W. (2015). Topical and Effective Hemostatic Medicines in The Battlefield. *International Journal of Clinical Experimental Medicine*, 8(1), 10-19.

The design of bioactive marine peptides as a HIV-1 protease inhibitor

Desain biomolekuler peptida bioaktif laut sebagai inhibitor HIV-1 protease

Taufik Muhammad Fakhri^{1*}, Mentari Luthfika Dewi¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung

*Corresponding author: taufikmuhammadf@gmail.com

Abstract

Background: Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) is a disease related to the human immune system. Given its important role in viral replication, HIV-1 protease (HIV-1 PR) becomes the major therapeutic target in the treatment of AIDS. In this case, we need a dynamic aspect of molecular interactions that can demonstrate the important role of conformational variability in the design of HIV-1 PR inhibitors. There are several inhibitor candidates from marine organisms, such as the LLEYSL and LLEYSI bioactive peptides produced by oysters (*Crassostrea gigas*).

Objective: Protein-peptide docking method was used *in silico* to identify, evaluate, and explore the molecular interactions between bioactive peptide molecules and HIV-1 protease macromolecules.

Methods: The sequencing of bioactive peptide molecules was modeled into 3D conformation using the PEP-FOLD software. The best conformation was chosen for the study of molecular interactions against HIV-1 protease macromolecules using the PatchDock software. The molecular interactions formed were further observed using the BIOVIA Discovery Studio 2020 software.

Results: The results of this study indicated that the LLEYSL bioactive peptide had the best affinity with an ACE score of -1284.70 kJ/mol.

Conclusion: Bioactive peptide molecule is predicted to be a candidate for HIV-1 protease inhibitor.

Keywords: AIDS, HIV-1 protease, bioactive peptides, protein-peptide docking, *in silico*

Intisari

Latar belakang: Infeksi *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) adalah penyakit yang berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh pada manusia. Mengingat perannya yang penting dalam replikasi virus, HIV-1 protease (HIV-1 PR) merupakan target terapi utama dalam pengobatan AIDS. Dalam hal ini, maka diperlukan aspek dinamis dari interaksi molekuler yang dapat menunjukkan peran penting dari variabilitas konformasi dalam desain inhibitor HIV-1 PR. Terdapat beberapa kandidat *inhibitor* yang berasal dari organisme laut, seperti peptida bioaktif LLEYSL dan LLEYSI yang dihasilkan oleh tiram (*Crassostrea gigas*).

Tujuan: Metode penambatan molekuler berbasis protein-peptida dilakukan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mengeksplorasi interaksi molekuler antara molekul peptida bioaktif dengan makromolekul HIV-1 protease secara *in silico*.

Metode: Sekuensing molekul peptida bioaktif terlebih dahulu dimodelkan menjadi konformasi 3D dengan menggunakan *software* PEP-FOLD. Konformasi terbaik dipilih untuk kemudian dilakukan studi interaksi molekuler terhadap makromolekul HIV-1 protease dengan menggunakan *software* PatchDock, adapun interaksi molekuler diamati dengan menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020.

Hasil: Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa peptida bioaktif LLEYSL memiliki afinitas paling baik dengan ACE *score* sebesar $-1284,70$ kJ/mol.

Kesimpulan: Molekul peptida bioaktif tersebut diprediksi dapat dijadikan sebagai kandidat inhibitor HIV-1 protease.

Kata kunci : AIDS, HIV-1 protease, peptida bioaktif, penambatan molekuler berbasis protein-peptida, *in silico*.

1. Pendahuluan

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) adalah penyakit yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh manusia (Sepkowitz, 2001). *Human immunodeficiency virus* (HIV) telah diidentifikasi sebagai agen etiologi AIDS (Clavel *et al.*, 1986). Sel-sel sistem kekebalan tubuh, seperti sel-T atau sel CD4 bertanggung jawab dalam menghambat infeksi dan gangguan fisiologis lainnya yang disebabkan oleh HIV. Salah satu enzim HIV esensial yang aktivitasnya diperlukan untuk replikasi virus adalah HIV-1 protease (HIV-1 PR) (Lebon & Ledecq, 2000). Faktanya, produksi partikel virus yang infeksius tergantung pada aktivitas proteolitik dari HIV-1 PR. Selain itu, enzim ini dapat digunakan sebagai target terapi utama dalam terapi AIDS dan telah menjadi subyek berbagai penelitian desain obat (Seelmeier *et al.*, 1988; Wlodawer & Vondrasek, 1998).

Inhibitor HIV-1 PR diyakini mampu menonaktifkan HIV-1 protease yang menyebabkan partikel virus menjadi tidak menular (Kohl *et al.*, 1988). Sebagian besar *inhibitor* HIV-1 protease yang dikembangkan adalah molekul peptidomimetik (Ungwitayatorn *et al.*, 2011). Kelemahan utama senyawa peptidomimetik adalah bioavailabilitas rendah yang timbul akibat dari berat molekul tinggi dan kelarutan yang buruk (Durdagi *et al.*, 2008). Karena keterbatasan ini, banyak peneliti berfokus pada *inhibitor* HIV-1 PR yang berasal dari peptida bioaktif laut (Chrusciel & Strohbach, 2004; Jadhav *et al.*, 1997; Lebon & Ledecq, 2000).

Amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, Ssaquinavir dan tipranavir adalah obat anti-AIDS yang telah disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* (US FDA) sebagai *inhibitor* HIV-1 PR. Obat-obat tersebut saat ini digunakan dalam terapi kombinasi dengan *reverse transcriptase inhibitor* (Arusksakunwong *et al.*, 2007; Temesgen *et al.*, 2006). Meskipun beberapa obat baru telah dikembangkan untuk mengobati AIDS, namun menunjukkan munculnya resistensi obat yang cepat terhadap sebagian besar penghambat HIV-1 PR (Temesgen *et al.*, 2006). Dalam hal ini, banyak penelitian yang dilakukan untuk mengembangkan agen anti-protease baru dengan efek samping minimum dan tidak menyebabkan resistensi (Bosi *et al.*, 2003; Hou & Yu, 2007).

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan pemodelan struktur berdasarkan sekuensing molekul peptida bioaktif (Ebadi *et al.*, 2014; Razzaghi-Asl *et al.*, 2013) dan menjelaskan lebih lanjut mengenai peran penting dari penyesuaian target terhadap hasil

penambatan molekuler. Selain itu, dipelajari juga eksplorasi pentingnya fleksibilitas HIV-1 PR apabila dilakukan studi interaksi terhadap molekul peptida bioaktif. Sebelumnya telah dibuktikan bahwa terdapat dua molekul peptida bioaktif laut yang berasal dari tiram (*Crassostrea gigas*) yaitu LLEYSL dan LLEYSI yang disintesis secara kimia serta menunjukkan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 20 dan 15 nM. Di samping itu, molekul peptida bioaktif tersebut juga berperan sebagai *inhibitor* kompetitif untuk HIV-1 protease dengan nilai Ki 13 dan 10 nM (Lee & Maruyama, 1998). Dengan demikian, melalui penelitian ini diharapkan mampu menghasilkan struktur molekul peptida bioaktif yang berpotensi sebagai *inhibitor* HIV-1 protease.

2. Metode

2.1. Makromolekul reseptor target

Makromolekul reseptor target yang digunakan dalam penelitian ini merupakan struktur kristal dari makromolekul enzim HIV-1 protease yang telah membentuk kompleks dengan amprenavir. Makromolekul reseptor target tersebut diperoleh dari web Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan kode PDB 1HPV dan memiliki resolusi 1,90 Å (Gambar 1) (Kim *et al.*, 1995).

2.2. Molekul peptida bioaktif laut

Molekul peptida bioaktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah dua peptida bioaktif yang telah terbukti melalui penelitian sebelumnya memiliki aktivitas terhadap enzim HIV-1 protease. Sekuensing dari kedua molekul peptida bioaktif tersebut antara lain LLEYSL dan LLEYSI yang dihasilkan oleh tiram (*Crassostrea gigas*) (Wang *et al.*, 2017).

2.3. Preparasi makromolekul reseptor target

Struktur makromolekul reseptor target yang telah diunduh sebelumnya dari web Protein Data Bank kemudian dilakukan preparasi terlebih dahulu dengan menggunakan software MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2. Preparasi makromolekul reseptor ini dilakukan dengan menghilangkan molekul air dan amprenavir yang berperan sebagai ligan alami dari enzim HIV-1 protease, selanjutnya menambahkan atom hidrogen polar dan menghitung muatan parsial Kollman (Kurniawan *et al.*, 2018).

2.4. Eksplorasi sisi aktif makromolekul reseptor target

Makromolekul reseptor target yang telah dilakukan preparasi selanjutnya diidentifikasi, diamati, dan dieksplorasi bagian sisi aktif pengikatan yang berperan terhadap aktivitas biologis dengan menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020 (Kemish *et al.*, 2017). Amprenavir yang berperan sebagai ligan alami dari makromolekul enzim HIV-1 protease digunakan untuk mengamati karakteristik dari bagian sisi aktif makromolekul reseptor target tersebut.

2.5. Pemodelan molekul peptida bioaktif laut

Pemodelan molekul peptida bioaktif dilakukan dengan menggunakan *server* PEP-FOLD (<http://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/PEP-FOLD/>) (Gambar 3). *Server* PEP-FOLD merupakan suatu *software* yang digunakan untuk memodelkan sekuensing peptida bioaktif menjadi konformasi struktur 3D dengan memanfaatkan metode *de novo* (Chavan & Deobagkar, 2015).

2.6. Simulasi penambatan molekuler berbasis protein-peptida

Simulasi penambatan molekuler berbasis protein-peptida dilakukan dengan menggunakan *software* PatchDock untuk mengamati dan mengidentifikasi interaksi molekuler antara makromolekul enzim HIV-1 protease dengan molekul peptida bioaktif. Jarak antara permukaan makromolekul reseptor target dengan peptida bioaktif dibatasi dengan radius maksimum 4.0 Å. Terdapat beberapa parameter yang digunakan dalam simulasi ini antara lain berdasarkan representasi bentuk molekul, bagian sisi aktif pengikatan makromolekul reseptor target, serta pemilihan dan penilaian. Simulasi penambatan molekuler ini dilakukan secara efisien tanpa adanya ikatan antar molekul yang bersifat *rigid* (Aruleba *et al.*, 2018).

2.7. Identifikasi hasil simulasi penambatan molekuler berbasis protein-peptida

Interaksi molekuler yang terjadi antara makromolekul enzim HIV-1 protease dan peptida bioaktif diidentifikasi dan dievaluasi berdasarkan *Atomic Contact Energy (ACE) score* (Prabhu & Rajeswari, 2016). Eksplorasi lebih lanjut dilakukan terhadap residu asam amino yang terdapat di sekitar bagian sisi aktif dan berperan terhadap terbentuknya interaksi molekuler protein-peptida dengan menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020.

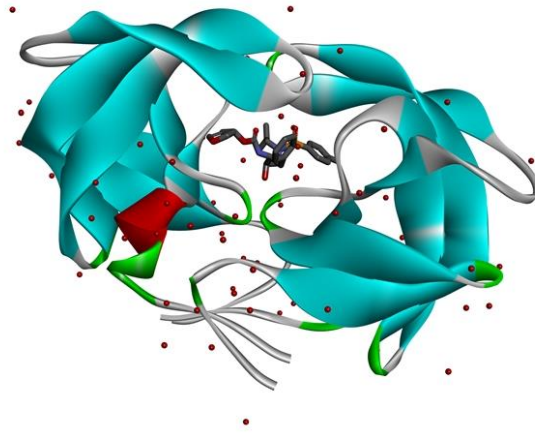
3. Hasil dan pembahasan

Penelitian sebelumnya telah berhasil melakukan karakterisasi, preparasi, dan purifikasi terhadap beberapa peptida bioaktif yang berasal dari organisme laut. Peptida bioaktif tersebut dibuat dengan cara memanfaatkan proses sintesis organik, seperti *Microwave Assisted Extraction* (MAE), hidrolisis kimia, dan hidrolisis enzim. Kemudian dilanjutkan dengan tahapan proses pemurnian peptida bioaktif menggunakan kromatografi eksklusi gel, kromatografi penukar ion, dan kromatografi cair kinerja tinggi. Terdapat dua sekuensing peptida bioaktif yang memiliki aktivitas terhadap enzim HIV-1 protease, antara lain LLEYSL dan LLEYSI yang dihasilkan oleh tiram (*Crassostrea gigas*) (Wang *et al.*, 2017). Oleh karena itu, perlu dilakukan identifikasi dan eksplorasi lebih lanjut mengenai potensi dari peptida bioaktif tersebut sebagai inhibitor enzim HIV-1 protease dengan menggunakan metode penambatan molekuler berbasis protein-peptida secara *in silico*.

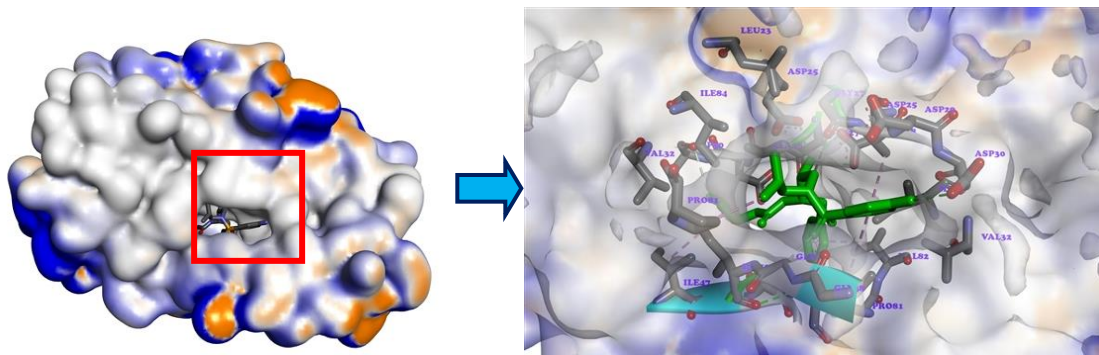
Makromolekul enzim HIV-1 protease dipilih sebagai reseptor target untuk mengamati aktivitas *inhibitor* kompetitif dari peptida bioaktif. Terlebih dahulu dilakukan preparasi terhadap makromolekul reseptor target dengan cara menghilangkan molekul air dan amprenavir yang berperan sebagai ligan alami, kemudian selanjutnya dilakukan penambahan atom hidrogen polar, dan menghitung muatan parsial Kollman dengan menggunakan *software* MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock 4.2 (Kurniawan *et al.*, 2018). Preparasi makromolekul reseptor target ini bertujuan untuk memastikan agar interaksi molekuler antara enzim HIV-1 protease dengan kedua peptida bioaktif dapat membentuk ikatan yang stabil sehingga afinitasnya dapat diketahui. Kemudian, untuk menilai aktivitas *inhibitor* kompetitif dari peptida bioaktif dapat digunakan amprenavir sebagai molekul pembandingan.

Setelah dilakukan tahapan preparasi makromolekul reseptor target kemudian diidentifikasi dan dievaluasi karakteristik dan sifat dari bagian sisi aktif enzim HIV-1 dengan menggunakan *software* BIOVIA Discovery Studio 2020 sehingga dapat diprediksi area yang bertanggung jawab sebagai tempat pengikatan protein-peptida. Sebagaimana yang ditunjukkan pada Gambar 2, interaksi yang terjadi antara enzim ACE dengan captopril terdiri dari 7 ikatan hidrogen (dengan Asp25, Gly27, Asp30, dan Gly49) dan 7 interaksi hidrofobik (dengan Ala28, Ile47, Ile50, Pro81, dan Val82). Berdasarkan fenomena tersebut maka dapat diprediksi bahwa residu asam amino tersebut bertanggung jawab sebagai komponen

penyusun bagian sisi aktif pengikatan dari enzim HIV-1 sebagai makromolekul reseptor target.



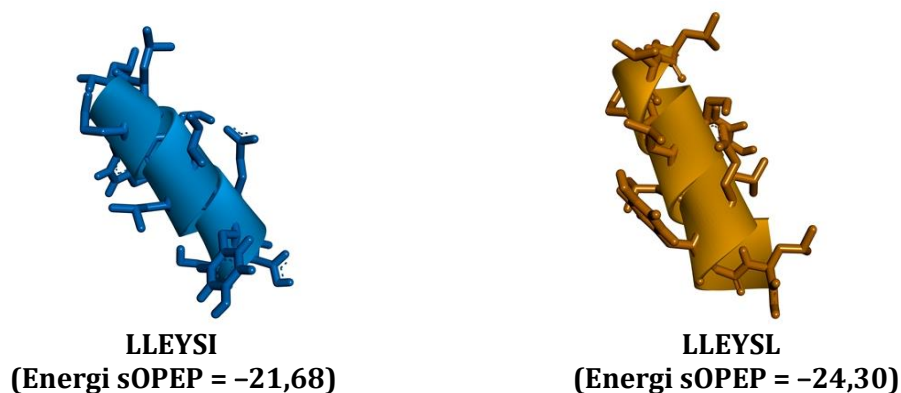
Gambar 1. Struktur kristal makromolekul reseptor target enzim HIV-1 protease yang telah membentuk kompleks dengan amprenavir



Gambar 2. Bagian sisi aktif pengikatan amprenavir pada struktur makromolekul reseptor target HIV-1 protease

Tahapan selanjutnya adalah melakukan pemodelan struktur tiga dimensi molekul peptida biaktif dari sekuensing peptida yang didapatkan dari penelitian sebelumnya dengan menggunakan *server* PEP-FOLD. Molekul peptida bioaktif dengan konformasi paling baik dipilih berdasarkan energi sOPEP (*Optimized Potential for Efficient Structure Prediction*) (Shen *et al.*, 2014; Thévenet *et al.*, 2012). Energi sOPEP yang terintegrasi dalam *server* PEP-FOLD menggambarkan konformasi struktur molekul peptida bioaktif yang telah dimodelkan

mendekati keadaan aslinya sehingga diharapkan mampu menghasilkan afinitas dan interaksi yang stabil dengan makromolekul reseptor target HIV-1 protease. Sebagaimana yang ditunjukkan pada hasil pemodelan molekul peptida bioaktif yang terdapat pada Gambar 3 dapat diprediksi bahwa molekul peptida tersebut akan dapat berinteraksi dengan bagian sisi aktif pengikatan enzim HIV-1.



Gambar 3. Molekul peptida bioaktif yang berasal dari tiram (*Crassostrea gigas*) berserta nilai energi sOPEP (*Optimized Potential for Efficient Structure Prediction*)

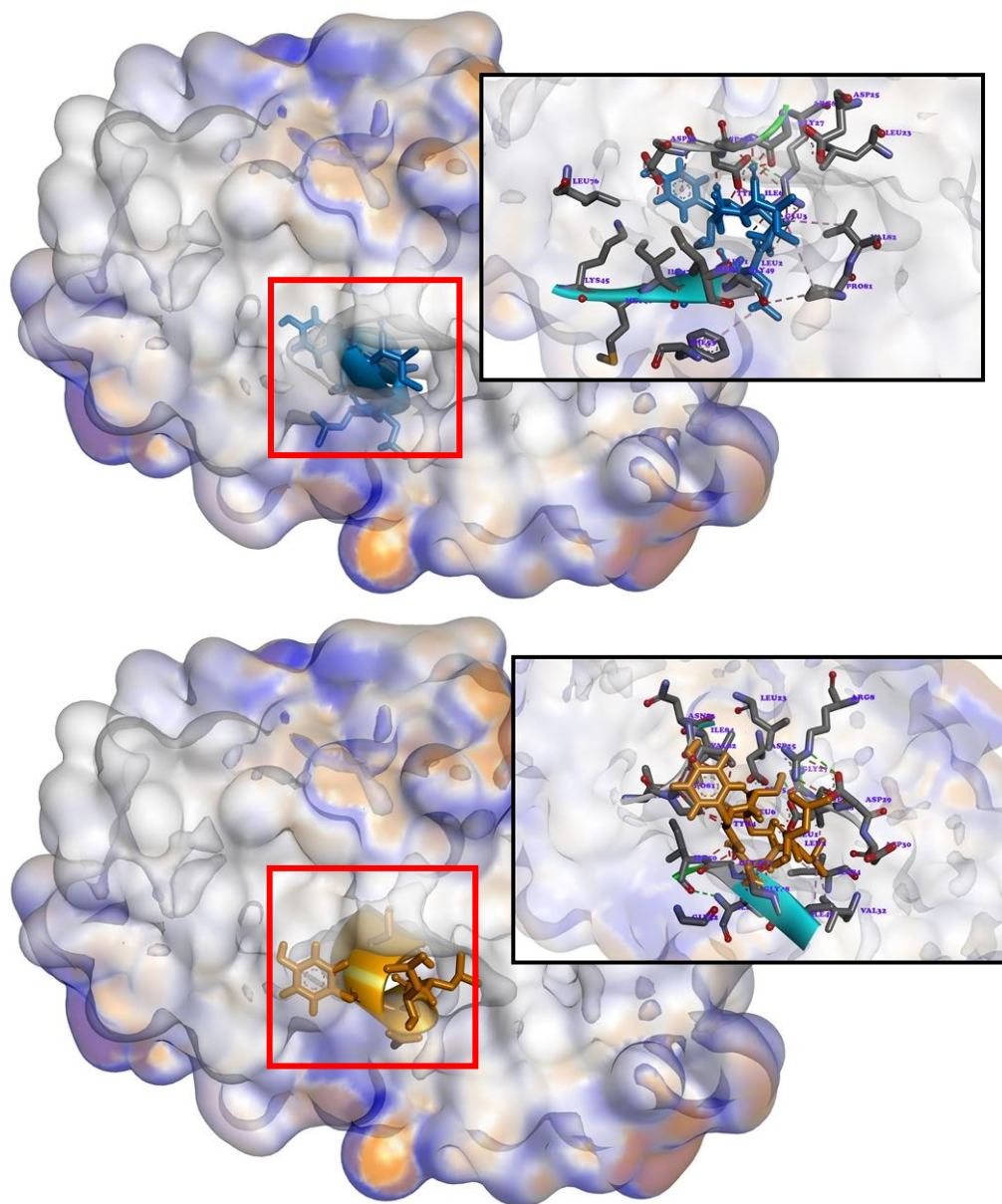
Studi komputasi dengan memanfaatkan simulasi penambatan molekuler berbasis protein-peptida dengan menggunakan *software* PatchDock dilakukan untuk mengamati afinitas paling baik diantara kedua molekul peptida bioaktif, serta mengidentifikasi dan mengevaluasi interaksi molekuler yang terjadi terhadap makromolekul reseptor target HIV-1 protease. Sistem kompleks protein-peptida dengan konformasi terbaik hasil penambatan molekuler dipilih berdasarkan PatchDock *score*, selanjutnya molekul peptida bioaktif tersebut dibandingkan berdasarkan *Atomic Contact Energy (ACE) score* (Prabhu & Rajeswari, 2016). Hasil simulasi penambatan molekuler pada Tabel 1 menunjukkan bahwa molekul peptida bioaktif LLEYSL memiliki afinitas yang lebih baik apabila dibandingkan molekul peptida LLEYSI, yaitu dengan *ACE score* masing-masing adalah $-1284,70$ kJ/mol dan $-639,65$ kJ/mol. Berdasarkan hasil simulasi ini juga dapat dimati bahwa molekul peptida LLEYSL memiliki interaksi yang signifikan pada bagian sisi aktif pengikatan dari makromolekul reseptor target HIV-1 protease (Veeraragavan *et al.*, 2017).

Tabel 1. Energi bebas pengikatan hasil simulasi penambatan molekuler berbasis protein-peptida

No.	Sekuensing molekul peptida bioaktif	PatchDock score	ACE score (kJ/mol)
1	LLEYSI	5760	-639,65
2	LLEYSL	5720	-1284,70

Kemudian, untuk mengamati interaksi molekuler yang terjadi maka dilakukan identifikasi dan evaluasi terhadap visualisasi dari kompleks molekul peptida bioaktif dan makromolekul reseptor target HIV-1 protease. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4 dapat diamati bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena sebagian besar molekul peptida bioaktif berada pada bagian sisi aktif pengikatan enzim HIV-1 protease. Kemudian, apabila dilakukan eksplorasi terhadap interaksi molekuler terhadap residu asam amino yang bertanggung jawab, kedua molekul peptida tidak menunjukkan perbedaan yang berarti karena keduanya memiliki 7 interaksi yang terbentuk. Gambar 4 juga menjelaskan bahwa ikatan yang terbentuk antara peptida LLEYSI dengan enzim HIV-1 protease terdiri dari 5 interaksi hidrofobik (dengan Asp29, Asp30, Phe53, Pro81, dan Val82) dan 2 interaksi elektrostatik (dengan Arg8). Sementara, interaksi yang terbentuk antara peptida LLEYSL dengan enzim HIV-1 protease meliputi 2 ikatan hidrogen (dengan Gly27 dan Gly48) dan 5 interaksi hidrofobik (dengan Ala28, Val32, Ile47, dan Ile84). Fenomena ini membuktikan bahwa afinitas yang baik dari peptida LLEYSL terhadap makromolekul reseptor target HIV-1 protease dapat disebabkan karena adanya 2 ikatan hidrogen terbentuk sehingga menyebabkan interaksi yang lebih kuat jika dibandingkan dengan peptida LLEYSI (Norel *et al.*, 2001).

Sebagaimana yang telah dibuktikan berdasarkan hasil dari pengamatan terhadap afinitas dan interaksi dari kedua molekul peptida bioaktif dengan makromolekul reseptor target HIV-1 protease, keduanya memperlihatkan perbedaan yang signifikan pada ACE score. Molekul peptida tersebut hanya berbeda pada asam amino yang terletak di bagian ujung dari sekuensing (LLEYSI = Isoleusin dan LLEYSL = Leusin). Oleh karena itu, perubahan sekuensing asam amino akan sangat berpengaruh terhadap aktivitas dari molekul peptida bioaktif sehingga diperlukan kehati-hatian dalam melakukan modifikasi terhadap suatu molekul peptida yang akan dijadikan sebagai suatu kandidat obat.



Gambar 4. Konformasi molekul peptida bioaktif LLEYSI (biru) dan LLEYSL (kuning) pada bagian sisi aktif pengikatan makromolekul reseptor target HIV-1 protease

4. Kesimpulan

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan identifikasi, evaluasi, dan eksplorasi terhadap interaksi molekuler yang terjadi antara molekul peptida bioaktif dengan makromolekul reseptor target HIV-1 protease menggunakan metode penambatan molekuler berbasis protein-peptida secara *in silico*. Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekuler terbukti bahwa molekul peptida bioaktif LLEYSL memiliki afinitas paling baik dengan ACE *score* sebesar $-1284,70$ kJ/mol. Dengan demikian, molekul peptida bioaktif tersebut berpotensi sebagai kandidat inhibitor alami enzim HIV-1 protease.

Daftar pustaka

- Aruleba, R. T., Adekiya, T. A., Oyinloye, B. E., & Kappo, A. P. (2018). Structural Studies of Predicted Ligand Binding Sites and Molecular Docking Analysis of Slc2a4 as a Therapeutic Target for the Treatment of Cancer. *Int J Mol Sci*, 19(2). doi:10.3390/ijms19020386
- Arusksakunwong, O., Promsri, S., Witta, K., Nimmanpipug, P., Lee, V., Wijitkosoom, A., Sompornpisut, P., & Hannongbua, S. (2007). Current Development on HIV-1 Protease Inhibitors. *Current Computer-Aided Drug Design*, 3(3), 201-213. doi:10.2174/157340907781695431
- Bosi, S., Da Ros, T., Spalluto, G., Balzarini, J., & Prato, M. (2003). Synthesis and Anti-HIV Properties of New Water-soluble bis-functionalized[60]fullerene Derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 13(24), 4437-4440. doi:10.1016/j.bmcl.2003.09.016
- Chavan, S. G., & Deobagkar, D. D. (2015). An in Silico Insight into Novel Therapeutic Interaction of LTNF Peptide-LT10 and Design of Structure Based Peptidomimetics for Putative Anti-diabetic Activity. *PLoS One*, 10(3), e0121860. doi:10.1371/journal.pone.0121860
- Chrusciel, R. A., & Strohbach, J. W. (2004). Non-peptidic HIV Protease Inhibitors. *Curr Top Med Chem*, 4(10), 1097-1114. doi:10.2174/1568026043388312
- Clavel, F., Guyader, M., Guétard, D., Sallé, M., Montagnier, L., & Alizon, M. (1986). Molecular Cloning and Polymorphism of the Human Immune Deficiency Virus Type 2. *Nature*, 324(6098), 691-695. doi:10.1038/324691a0
- Durdagi, S., Mavromoustakos, T., Chronakis, N., & Papadopoulos, M. G. (2008). Computational Design of Novel Fullerene Analogues as Potential HIV-1 PR Inhibitors: Analysis of the Binding Interactions Between Fullerene Inhibitors and HIV-1 PR Residues using 3D QSAR, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Bioorg Med Chem*, 16(23), 9957-9974. doi:10.1016/j.bmc.2008.10.039
- Ebadi, A., Razzaghi-Asl, N., Shahabipour, S., & Miri, R. (2014). Ab-initio and Conformational Analysis of a Potent VEGFR-2 Inhibitor: A Case Study on Motesanib. *Iran J Pharm Res*, 13(2), 405-415.
- Hou, T. J., & Yu, Y. (2007). Molecular Dynamics and Free Energy Studies on the Wild-Type and Double Mutant HIV-1 Protease Complexed with Amprenavir and Two Amprenavir-Related Inhibitors: Mechanism for Binding and Drug Resistance. *J. Med. Chem.*, 50(6), 1177-1188. doi:10.1021/jm0609162

- Jadhav, P. K., Ala, P., Woerner, F. J., Chang, C. H., Garber, S. S., Anton, E. D., & Bacheler, L. T. (1997). Cyclic Urea Amides: HIV-1 Protease Inhibitors with Low Nanomolar Potency Against both Wild Type and Protease Inhibitor Resistant Mutants of HIV. *J Med Chem*, *40*(2), 181-191. doi:10.1021/jm960586t
- Kemmish, H., Fasnacht, M., & Yan, L. (2017). Fully Automated Antibody Structure Prediction using BIOVIA Tools: Validation study. *PLoS One*, *12*(5), e0177923. doi:10.1371/journal.pone.0177923
- Kim, E. E., Baker, C. T., Dwyer, M. D., Murcko, M. A., Rao, B. G., Tung, R. D., & Navia, M. A. (1995). Crystal Structure of HIV-1 Protease in Complex with VX-478, A Potent and Orally Bioavailable Inhibitor of the Enzyme. *Journal of the American Chemical Society*, *117*(3), 1181-1182. doi:10.1021/ja00108a056
- Kohl, N. E., Emini, E. A., Schleif, W. A., Davis, L. J., Heimbach, J. C., Dixon, R. A., Scolnick, E. M., & Sigal, I. S. (1988). Active Human Immunodeficiency Virus Protease is Required for Viral Infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *85*(13), 4686-4690. doi:10.1073/pnas.85.13.4686
- Kurniawan, F., Miura, Y., Kartasasmita, R. E., Yoshioka, N., Mutalib, A., & Tjahjono, D. H. (2018). In Silico Study, Synthesis, and Cytotoxic Activities of Porphyrin Derivatives. *Pharmaceuticals (Basel)*, *11*(1). doi:10.3390/ph11010008
- Lebon, F., & Ledecq, M. (2000). Approaches to the Design of Effective HIV-1 Protease Inhibitors. *Curr Med Chem*, *7*(4), 455-477. doi:10.2174/0929867003375146
- Lee, T. G., & Maruyama, S. (1998). Isolation of HIV-1 Protease-inhibiting Peptides from Thermolysin Hydrolysate of Oyster Proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, *253*(3), 604-608. doi:10.1006/bbrc.1998.9824
- Norel, R., Sheinerman, F., Petrey, D., & Honig, B. (2001). Electrostatic Contributions to Protein-protein Interactions: Fast Energetic Filters for Docking and Their Physical Basis. *Protein Sci*, *10*(11), 2147-2161. doi:10.1110/ps.12901
- Prabhu, D. S., & Rajeswari, V. D. (2016). *In Silico Docking Analysis of Bioactive Compounds from Chinese Medicine Jinqi Jiangtang Tablet (JQJTT) using Patch Dock*.
- Razzaghi-Asl, N., Ebadi, A., Edraki, N., Shahabipour, S., & Miri, R. (2013). Fragment-based Binding Efficiency Indices in Bioactive Molecular Design: A Computational Approach to BACE-1 Inhibitors. *Iran J Pharm Res*, *12*(3), 423-436.
- Seelmeier, S., Schmidt, H., Turk, V., & von der Helm, K. (1988). Human Immunodeficiency Virus has an Aspartic-type Protease that can be Inhibited by Pepstatin A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *85*(18), 6612-6616. doi:10.1073/pnas.85.18.6612
- Sepkowitz, K. A. (2001). AIDS--the First 20 Years. *N Engl J Med*, *344*(23), 1764-1772. doi:10.1056/nejm200106073442306
- Shen, Y., Maupetit, J., Derreumaux, P., & Tufféry, P. (2014). Improved PEP-FOLD Approach for Peptide and Miniprotein Structure Prediction. *J Chem Theory Comput*, *10*(10), 4745-4758. doi:10.1021/ct500592m
- Temesgen, Z., Warnke, D., & Kasten, M. J. (2006). Current Status of Antiretroviral Therapy. *Expert Opin Pharmacother*, *7*(12), 1541-1554. doi:10.1517/14656566.7.12.1541
- Thévenet, P., Shen, Y., Maupetit, J., Guyon, F., Derreumaux, P., & Tufféry, P. (2012). PEP-FOLD: An Updated De Novo Structure Prediction Server for Both Linear and Disulfide Bonded Cyclic Peptides. *Nucleic Acids Res*, *40*(Web Server issue), W288-293. doi:10.1093/nar/gks419

- Ungwitayatorn, J., Wiwat, C., Samee, W., Nunthanavanit, P., & Phosrithong, N. (2011). Synthesis, in Vitro Evaluation, and Docking Studies of Novel Chromone Derivatives as HIV-1 Protease Inhibitor. *Journal of Molecular Structure*, 1001(1), 152-161. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.06.035>
- Veeraragavan, V., Narayanaswamy, R., & Chidambaram, R. (2017). Predicting the Biodegradability Nature of Imidazole and Its derivatives by Modulating Two Histidine Degradation Enzymes (Urocanase and Formiminoglutamase) Activities. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10, 383. doi:10.22159/ajpcr.2017.v10i11.20999
- Wang, X., Yu, H., Xing, R., & Li, P. (2017). Characterization, Preparation, and Purification of Marine Bioactive Peptides. *Biomed Res Int*, 2017, 9746720. doi:10.1155/2017/9746720
- Wlodawer, A., & Vondrasek, J. (1998). Inhibitors of HIV-1 Protease: A Major Success of Structure-assisted Drug Design. . *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 27(1), 249-284. doi:10.1146/annurev.biophys.27.1.249

The use of anti-hyperlipidemia in a private hospital in Yogyakarta during 2013-2019

Penggunaan antihiperlipidemia di salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta selama periode tahun 2013 - 2019

Yosi Febrianti^{1,2,3}, Saepudin^{1,2*}, Dian Medisa^{1,4}, Haryo Tetuko¹, Siti Nurul Fadhillah Hasanah¹

¹Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

²Drug Utilization Research Centre Universitas Islam Indonesia

³Laboratorium Farmasi Praktis, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Indonesia

⁴Mini Teaching Hospital Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

*Corresponding author: saepudin@uui.ac.id

Abstract

Background: Lipid modifying agents have an important role in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases such as coronary heart disease and stroke. The use of lipid-modifying agents tends to increase along with the increasing prevalence of these diseases.

Objectives: To determine the utilization of lipid modifying agents for hospitalized patients in a private hospital in Yogyakarta during the period of 2013 - 2019 in regard to the agents used and their quantity.

Methods: The main data for this study were aggregate data on the use of lipid modifying agents for hospitalized patients during 2013-2019 obtained from the hospital pharmacy department. After identification of the names of lipid modifying agents, the quantities of these drugs were then calculated in units of defined daily dose (DDD) and the final quantity was expressed in DDD/100 bed days (BD). The R^2 value from linear regression was used to determine the trend of use of individual agents over the period.

Results: There were two pharmacological subgroups of lipid modifying agents used during the period of 2013 - 2019 with an average of total quantity of 14.81 DDD/100 BD. Utilization of statins was approximately 90% of the total use, and utilization of fibrates tended to decrease over the period. Individually, simvastatin use decreased significantly over the period ($R^2 = 0.885$), but atorvastatin use continued to increase ($R^2 = 0.908$) with 10-fold increase from 2013 to 2019.

Conclusion: The lipid modifying agents used during the period 2013 - 2019 were predominantly statins, and the utilization of atorvastatin increased significantly during this period.

Keywords: lipid modifying agents, ATC/DDD, fibrates, statins

Intisari

Latar Belakang: Antihiperlipidemia memiliki peran penting dalam pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular terutama penyakit jantung koroner dan stroke. Penggunaan golongan obat tersebut di berbagai fasilitas kesehatan cukup tinggi seiring dengan masih tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular.

Tujuan: Untuk mengetahui profil penggunaan antihiperlipidemia untuk pasien rawat inap di salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta selama periode tahun 2013 - 2019 berdasarkan jenis obat dan kuantitas penggunaannya.

Metode: Data utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah data agregat penggunaan antihiperlipidemia untuk pasien rawat inap selama tahun 2013 - 2019 yang diperoleh dari instalasi farmasi rumah sakit. Setelah mengetahui jenis obat antihiperlipidemia yang digunakan, kuantitas penggunaan obat-obat tersebut dihitung dalam satuan *defined daily dose* (DDD) dan kuantitas akhir dinyatakan dalam DDD/100 *bed days* (BD). Nilai R^2 dari persamaan garis lurus digunakan untuk mengetahui kecenderungan peningkatan atau penurunan penggunaan obat antihiperlipidemia secara individual selama periode tahun 2013 - 2019.

Hasil: Terdapat dua golongan antihiperlipidemia yang digunakan selama periode tahun 2013 - 2019, yaitu golongan statin dan fibrat, dengan rata-rata kuantitas penggunaan secara total sebesar 14,81 DDD/100 BD. Penggunaan antihiperlipidemia golongan statin secara rata-rata sekitar 90% dari

keseluruhan antihiperlipidemia yang digunakan dan penggunaan obat golongan fibrat cenderung menurun dari tahun ke tahun. Secara individual, simvastatin menunjukkan penggunaan yang menurun secara signifikan dari tahun ke tahun ($R^2=0,885$) namun sebaliknya penggunaan atorvastatin terus meningkat ($R^2=0,908$) dengan peningkatan hampir 10 kali lipat dari tahun 2013 ke tahun 2019.

Kesimpulan: Antihiperlipidemia yang digunakan selama periode tahun 2013 – 2019 sebagian besar merupakan golongan statin dan atorvastatin yang penggunaannya yang meningkat secara signifikan.

Kata kunci: antihiperlipidemia, ATC/DDD, fibrat, statin

1. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular mencakup sekumpulan penyakit termasuk diantaranya adalah hipertensi, penyakit jantung koroner, dan penyakit serebrovaskular. Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menduduki peringkat pertama penyebab kematian sekaligus penyebab utama kesakitan di seluruh dunia (Balakumar *et al.*, 2016; Krishnamurthi *et al.*, 2013). Serangan jantung dan stroke merupakan dua di antara penyakit kardiovaskular yang menyumbang angka kematian terbesar. Di beberapa negara berkembang, angka kematian karena penyakit kardiovaskular tersebut melampaui angka kematian gabungan akibat malaria, HIV/AIDS, dan tuberkulosis (Bansilal *et al.*, 2015).

Penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke merupakan dua di antara penyakit kardiovaskular yang kejadiannya melibatkan banyak faktor (Lee *et al.*, 2019). Perbaikan gaya hidup merupakan aspek utama dalam strategi pencegahan dan penanganan kedua penyakit tersebut. Selain perbaikan gaya hidup, terapi farmakologi memiliki peran sangat penting dalam pencegahan dan pengobatan penyakit tersebut (Lee *et al.*, 2019). Bukti-bukti klinis menunjukkan efek positif dari beberapa golongan obat seperti antiplatelet, obat penghambat enzim pengkonversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors/ACEIs*), antagonis reseptor angiotensin (*angiotensin receptor blockers/ARBs*), antagonis reseptor beta adrenergik (*beta blockers/BBs*) dan obat penurun kadar lipid dalam darah (antihiperlipidemia) dalam menurunkan angka kematian akibat PJK dan stroke (Ma *et al.*, 2019).

Kadar lipid yang tinggi dalam darah merupakan salah satu faktor penting yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular sehingga masalah ini dijadikan sebagai target utama dalam penanganan penyakit kardiovaskular (Santos-Baez & Ginsberg, 2020). Sampai saat ini, terdapat beberapa golongan senyawa obat yang telah disetujui penggunaannya untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dan direkomendasikan oleh beberapa pedoman pengobatan penyakit kardiovaskular. Walaupun secara umum obat-obat antihiperlipidemia memiliki efek utama yang sama, namun obat dari golongan yang berbeda menunjukkan efek yang berbeda dalam mempengaruhi berbagai komponen lipid dalam darah (Barter & Rye, 2016). Dengan demikian, pemilihan obat antihiperlipidemia idealnya disesuaikan dengan profil lipid pasien.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan obat-obat antihiperlipidemia untuk pasien rawat inap di salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta secara longitudinal pada periode tahun 2013 – 2019 berdasarkan jenis obat dan kuantitas penggunaannya. Penelitian ini menggunakan satuan *defined daily dose* (DDD) untuk menghitung kuantitas penggunaan obat dengan harapan hasil penelitian dapat lebih mudah untuk dibandingkan dengan hasil penelitian lain. Kuantitas akhir dinyatakan dalam satuan DDD/100 *bed days* (DDD/100 BD) sebagai satuan yang lazim digunakan untuk menyatakan kuantitas penggunaan obat dalam satuan DDD untuk pasien rawat inap.

2. Metode

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus–Desember 2020 dengan mengumpulkan data dari instalasi farmasi rumah sakit (IFRS) salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta dan telah mendapatkan izin penelitian dengan nomor 0564 / PI.24.2 / III / 2018. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan data retrospektif berupa data penggunaan antihiperlipidemia untuk semua pasien rawat inap di rumah sakit selama periode 2013–2019. Obat yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah semua obat yang termasuk dalam golongan penurun kadar lipid darah (*lipid modifying agents*) yang digunakan selama periode tahun 2013 – 2019 dan tercantum dalam daftar obat pada sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dengan kode C10 sebagai tiga digit pertama kode ATCnya. Data terkait penggunaan antihiperlipidemia yang dikumpulkan dari IFRS meliputi nama, bentuk sediaan dan kekuatan sediaan, serta jumlah penggunaan setiap tahun selama masa penelitian. Selain data penggunaan obat, penelitian ini juga menggunakan data jumlah pasien rawat inap dan rata-rata lama rawat inap setiap tahun selama periode penelitian yang diperoleh dari instalasi rekam medis. Data tersebut digunakan untuk menghitung kuantitas penggunaan obat dalam satuan unit yang diinginkan.

Setelah mendapatkan data obat-obat antihiperlipidemia yang digunakan, selanjutnya kuantitas penggunaan setiap obat tersebut dihitung dalam satuan DDD dengan membagi total penggunaan setiap obat dalam satuan gram dengan DDD definitif yang diperoleh dari laman situs WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Satuan terakhir yang digunakan untuk menyatakan kuantitas penggunaan antihiperlipidemia dalam penelitian ini adalah DDD/100 *bed days* (DDD/100 BD) sebagai satuan yang lazim digunakan untuk menyatakan kuantitas penggunaan obat pada pasien rawat inap. Kuantitas penggunaan selanjutnya dibandingkan berdasarkan subgolongan farmakologi dan antar obat secara individual. Untuk mengetahui tren penggunaan obat-obat antihiperlipidemia secara individual selama tahun 2013 – 2019, dihitung nilai R^2 dari persamaan garis lurus yang diperoleh dari regresi linier menggunakan Microsoft Excel.

3. Hasil dan pembahasan

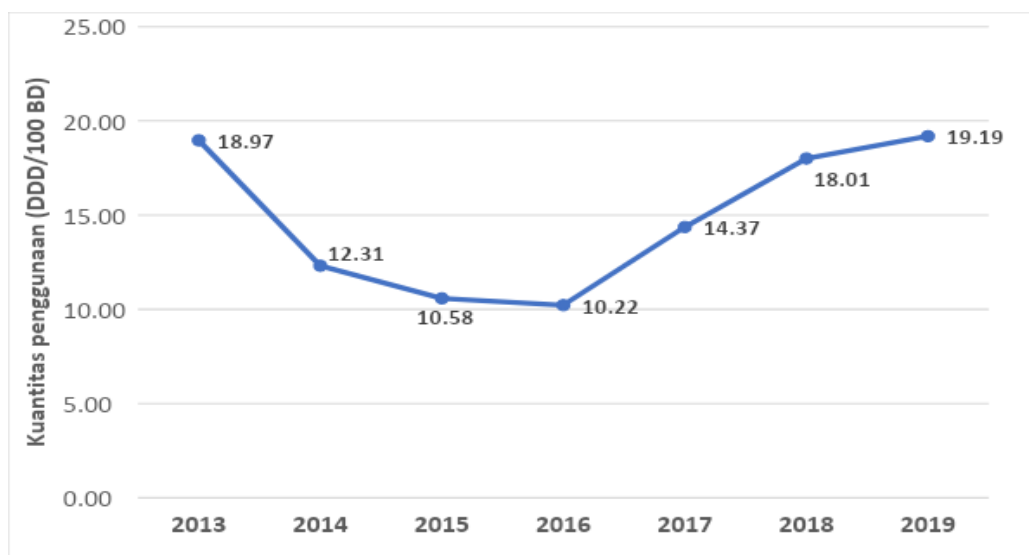
Penelitian ini menemukan bahwa selama periode tahun 2013–2019 hanya terdapat 2 golongan antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap, yaitu golongan *HMG-CoA reductase inhibitors* (yang juga lazim disebut golongan statin) dan golongan fibrat. Dalam sistem klasifikasi ATC, kedua golongan tersebut secara berurutan diberi kode tambahan AA dan AB dibelakang kode C10 yang menunjukkan kelompok obat penurun kadar lipid dalam darah. Obat-obat antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap di rumah sakit yang diteliti selama periode tahun 2013 – 2019 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Daftar obat antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap selama periode tahun 2013 - 2019

Kode ATC	Nama obat	DDD (mg)	Penggunaan pada tahun						
			2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
C10AA01	Simvastatin	30	√	√	√	√	√	√	√
C10AA05	Atorvastatin	20	√	√	√	√	√	√	√
C10AA07	Rosuvastatin	10	√	√	√	√	√	√	√
C10AB04	Gemfibrozil	1200	√	√	√	√	√	√	√
C10AB05	Fenofibrate	200	√	√	√	√	√	√	X
C10AB08	Ciprofibrate	100	√	√	√	X	X	X	X

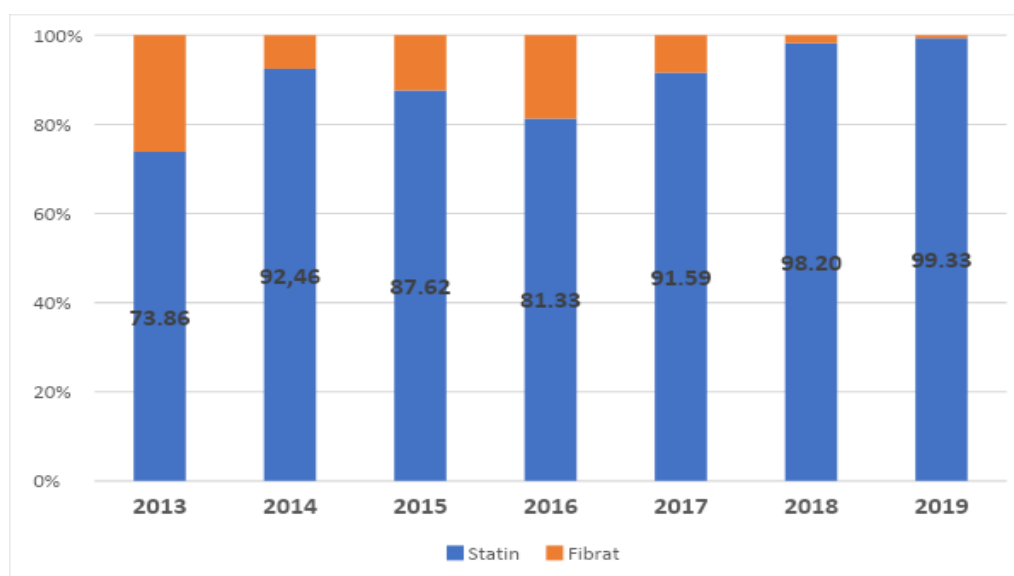
Keterangan: √=digunakan, X=tidak digunakan

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa obat-obat dari golongan statin yang terdiri atas simvastatin, atorvastatin dan rosuvastatin secara konsisten digunakan dari tahun 2013 sampai tahun 2019. Hal ini berbeda dengan obat dari golongan fibrat yang terdiri atas gemfibrozil, fenofibrate dan siprofibrat yang penggunaannya mengalami perubahan dari tahun 2013 sampai tahun 2019. Pada tahun 2013–2015 ketiga obat golongan fibrat tersebut digunakan namun pada tahun 2016–2018 fenofibrat sudah tidak digunakan, dan bahkan pada tahun 2019 obat antihiperlipidemia dari golongan fibrat yang digunakan hanya satu obat saja, yaitu gemfibrozil. Hal ini berkaitan dengan kebijakan yang ditetapkan dalam formularium nasional tahun 2019 bahwa pemberian obat-obat golongan fibrat hanya diberikan untuk pasien-pasien yang mengalami hipertrigliseridemia dan tidak dapat diberikan bersamaan pada pasien yang mendapatkan golongan statin.



Gambar 1. Kuantitas total penggunaan antihiperlipidemia selama periode tahun 2013–2019 dalam satuan DDD/100 BD

Kuantitas total penggunaan obat-obat antihiperlipidemia ditunjukkan oleh grafik pada gambar 1. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui bahwa kuantitas total penggunaan obat-obat antihiperlipidemia cenderung menurun dari tahun 2013 sampai tahun 2016, namun kemudian mengalami peningkatan yang relatif konstan dari tahun 2017 sampai tahun 2019. Secara rata-rata, kuantitas penggunaan obat-obat antihiperlipidemia selama periode tahun 2013–2019 adalah sebesar 14,81 DDD/100 BD yang dapat diinterpretasikan bahwa sekitar 15% pasien rawat inap mendapatkan obat antihiperlipidemia. Selain kuantitas penggunaan secara total, dalam penelitian ini juga dihitung kuantitas penggunaan obat antihiperlipidemia berdasarkan subgolongan farmakologi yang hasilnya dapat dilihat pada gambar 2.



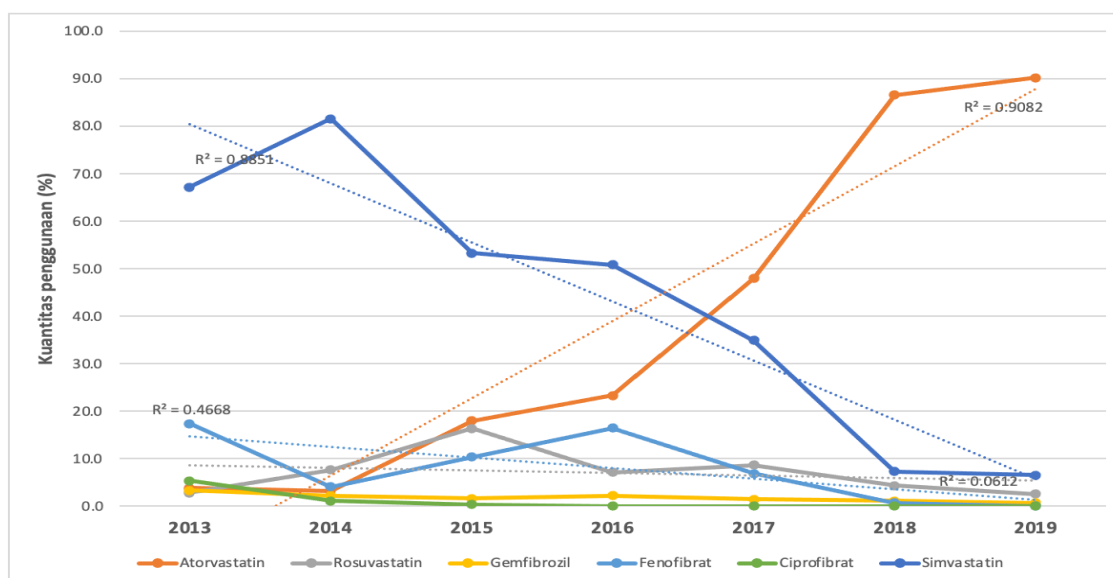
Gambar 2. Perbandingan kuantitas penggunaan golongan statin dan fibrat selama periode tahun 2013 – 2019

Berdasarkan gambar 2 terlihat bahwa selama periode tahun 2013–2019 penggunaan obat antihiperlipidemia didominasi oleh obat dari golongan statin dengan rata-rata persentase penggunaan selama 7 tahun tersebut adalah sebesar 89% dari kuantitas total penggunaan obat antihiperlipidemia. Selama dua dekade terakhir, obat golongan statin digunakan sebagai obat utama untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dan menunjukkan hasil yang positif dalam memperbaiki luaran kardiovaskular (*cardiovascular outcomes*) baik dalam upaya pencegahan primer maupun sekunder pada individu-individu yang mengalami hiperkolesterolemia (Byrne *et al.*, 2019). Tingginya penggunaan statin dibandingkan antihiperlipidemia golongan lain banyak dilaporkan dalam hasil-hasil penelitian terkait penggunaan antihiperlipidemia. Mortensen *et al.* (2017) yang meneliti tren penggunaan statin di Denmark selama periode 20 tahun (1996-2015) menemukan bahwa selama periode tersebut penggunaan statin menunjukkan peningkatan sebesar 62 kali lipat. Tingginya penggunaan statin juga dilaporkan terjadi di Kolombia dari penelitian yang menemukan bahwa sekitar 90% dari antihiperlipidemia yang digunakan adalah statin (Gaviria-Mendoza *et al.*, 2019). Hal yang sama juga dilaporkan terjadi di Taiwan dari hasil studi yang meneliti tren penggunaan statin selama periode tahun 2002-2011 dan menemukan bahwa penggunaan statin menunjukkan peningkatan sebesar kurang lebih 5 kali lipat selama periode tersebut (Hsieh *et al.*, 2017). Hasil yang sama ditemukan oleh Nurul (2020) menunjukkan bahwa antihiperlipidemia yang sering digunakan adalah golongan statin.

Tingginya penggunaan statin tidak lepas dari adanya bukti-bukti klinis yang menunjukkan efikasi golongan obat tersebut dalam menurunkan kadar lipid dalam darah dan selanjutnya menurunkan risiko penyakit kardiovaskular seperti PJK dan stroke (Tramacere *et al.*, 2019). Di antara semua golongan obat penurun kadar lipid dalam darah, statin merupakan golongan obat yang menunjukkan efikasi paling baik dalam menurunkan kolesterol LDL (*low density lipoprotein*) sebagai komponen kolesterol yang telah diketahui sebagai faktor risiko penting PJK (Fulcher *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2020). Bukti klinis menunjukkan bahwa statin dapat menurunkan LDL sampai kurang lebih 50% (Zhang *et al.*, 2020). Namun demikian, bukti-bukti klinis juga menunjukkan bahwa statin memiliki efek samping yang harus diwaspadai agar penggunaannya tidak menimbulkan efek yang membahayakan pasien (Macedo *et al.*, 2014; Kamran *et al.*, 2018).

Secara individual, terdapat 2 obat yang menunjukkan kuantitas penggunaan dengan tren yang menarik selama periode tahun 2013–2019 seperti ditunjukkan pada gambar 3. Sementara obat-obat yang lain menunjukkan kuantitas penggunaan yang relatif konstan selama periode tahun 2013–2019, simvastatin menunjukkan tren penggunaan yang cenderung menurun secara konstan, yaitu dari 12,7 DDD/100 BD pada tahun 2013 menjadi 1,3 DDD/100 BD pada tahun 2019. Data tersebut menunjukkan bahwa penggunaan simvastatin mengalami

penurunan hampir 10 kali lipat antara tahun 2013 dengan tahun 2019. Fenomena penurunan penggunaan simvastatin tersebut berbanding terbalik dengan atorvastatin yang penggunaannya cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Dari tahun ke tahun, atorvastatin menunjukkan tren penggunaan yang konstan.



Gambar 3. Tren penggunaan obat-obat antihiperlipidemia selama periode tahun 2013 – 2019 berdasarkan persentase kuantitas penggunaannya

Tingginya penggunaan atorvastatin dibandingkan obat lain dari golongan statin banyak dilaporkan dalam hasil-hasil penelitian terkait penggunaan statin. Sejak awal tahun 2000an, atorvastatin telah dilaporkan sebagai salah satu obat golongan statin yang penggunaannya cukup tinggi selain simvastatin (Walley *et al.*, 2005). Selama periode tahun 1996-2015, penggunaan atorvastatin juga ditemukan menunjukkan tren yang terus meningkat dibandingkan obat lain dari golongan statin pada penelitian yang dilakukan di Denmark (Mortensen *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 di Kolombia, atorvastatin juga ditemukan sebagai antihiperlipidemia dari golongan statin yang paling banyak digunakan (Gaviria-Mendoza *et al.*, 2019).

Bukti-bukti klinis terkait efikasi atorvastatin dalam pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh terjadinya aterosklerosis sudah banyak dilaporkan (Zhang *et al.*, 2020). Atorvastatin juga dilaporkan memiliki spektrum efek samping yang lebih sempit dibandingkan obat golongan statin yang lain (Perez-Calahorra *et al.*, 2019). Hal ini yang kemungkinan besar melatarbelakangi tingginya penggunaan statin dibandingkan obat golongan statin yang lain. Namun demikian, penelitian terkait efikasi dan efek samping atorvastatin masih perlu untuk terus dilakukan mengingat efikasi dan efek samping obat dapat bersifat individual (Macedo *et al.*, 2014). Penelitian lain yang dilakukan oleh Ihsan *et al* (2020) di salah satu rumah

sakit di Indonesia menunjukkan bahwa penggunaan golongan statin dapat mengendalikan kadar LDL < 100 mg/dL setelah menjalani satu bulan terapi dibandingkan pada awal terapi.

Mengingat tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular di Indonesia, penelitian-penelitian terkait penggunaan obat-obat yang digunakan dalam penanganan penyakit-penyakit kardiovaskular perlu terus dilakukan. Penelitian ini baru berfokus pada penggunaan antihiperlipidemia secara kuantitatif sehingga perlu untuk ditindaklanjuti dengan penelitian kualitatif untuk melihat lebih jauh terkait rasionalitas penggunaan obat-obat tersebut.

4. Kesimpulan

Selama tahun 2013-2019 terdapat dua golongan antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap di rumah sakit tempat penelitian dilakukan, yaitu golongan statin dan fibrat dengan rata-rata kuantitas penggunaan total sebesar 14,8 DDD/100BD. Antihiperlipidemia yang digunakan selama periode tersebut sebagian besar adalah golongan statin dan atorvastatin merupakan obat dengan penggunaan yang meningkat secara signifikan selama periode tersebut.

Daftar Pustaka

- Balakumar, P., Maung, U. K., & Jagadeesh, G. (2016). Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*, 113(Pt A), 600-609.
- Bansilal, S., Castellano, J. M., & Fuster, V. (2015). Global Burden of CVD: Focus on Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Int J Cardiol*, 201 Suppl 1, S1-7.
- Barter, P. J., & Rye, K. A. (2016). New Era of Lipid-Lowering Drugs. *Pharmacol Rev*, 68(2), 458-475.
- Byrne, P., Cullinan, J., Smith, A., & Smith, S. M. (2019). Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: An Overview of Systematic Reviews. *BMJ Open*, 9(4), e023085. doi:10.1136/bmjopen-2018-023085
- Fulcher, J., O'Connell, R., Voysey, M., Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., Simes, J., Collins, R., Kirby, A., Colhoun, H., Braunwald, E., La Rosa, J., Pedersen, T. R., Tonkin, A., Davis, B., Sleight, P., Franzosi, M. G., Baigent, C., & Keech, A. (2015). Efficacy and Safety of LDL-lowering Therapy Among Men and Women: Meta-analysis of Individual Data from 174,000 Participants in 27 Randomised Trials. *Lancet*, 385(9976), 1397-1405.
- Gaviria-Mendoza, A., Machado-Duque, M. E., & Machado-Alba, J. E. (2019). Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients. *Biomedica*, 39(4), 759-768.
- Hsieh, H. C., Hsu, J. C., & Lu, C. Y. (2017). 10-year Trends in Statin Utilization in Taiwan: A Retrospective Study using Taiwan's National Health Insurance Research Database. *BMJ Open*, 7(5), e014150. doi:10.1136/bmjopen-2016-014150
- Kamran, H., Kupferstein, E., Sharma, N., Karam, J. G., Myers, A. K., Youssef, I., Sowers, J. R., Gustafson, D. R., Salifu, M. O., & McFarlane, S. I. (2018). Statins and New-Onset Diabetes in Cardiovascular and Kidney Disease Cohorts: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Medicine*, 8(2), 105-112.
- Krishnamurthi, R. V., Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E., Sacco, R. L., Anderson, L. M., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C. M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., & Murray, C. (2013). Global and Regional Burden of First-ever

- Ischaemic and Haemorrhagic Stroke During 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*, 1(5), e259-281.
- Lee, I., Kim, S., & Kang, H. (2019). Lifestyle Risk Factors and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: Data from the Korean Longitudinal Study of Aging. *Int J Environ Res Public Health*, 16(17). doi:10.3390/ijerph16173040
- Ma, T. T., Wong, I. C. K., Man, K. K. C., Chen, Y., Crake, T., Ozkor, M. A., Ding, L. Q., Wang, Z. X., Zhang, L., & Wei, L. (2019). Effect of Evidence-based Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*, 14(1), e0210988. doi:10.1371/journal.pone.0210988
- Macedo, A. F., Taylor, F. C., Casas, J. P., Adler, A., Prieto-Merino, D., & Ebrahim, S. (2014). Unintended Effects of Statins from Observational Studies in the General Population: Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Med*, 12, 51. doi:10.1186/1741-7015-12-51
- Mortensen, M. B., Falk, E., & Schmidt, M. (2017). Twenty-Year Nationwide Trends in Statin Utilization and Expenditure in Denmark. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 10(7). doi:10.1161/circoutcomes.117.003811
- Perez-Calahorra, S., Laclaustra, M., Marco-Benedi, V., Pinto, X., Sanchez-Hernandez, R. M., Plana, N., Ortega, E., Fuentes, F., & Civeira, F. (2019). Comparative Efficacy Between Atorvastatin and Rosuvastatin in the Prevention of Cardiovascular Disease Recurrence. *Lipids Health Dis*, 18(1), 216. doi:10.1186/s12944-019-1153-x
- Santos-Baez, L. S., & Ginsberg, H. N. (2020). Hypertriglyceridemia-Causes, Significance, and Approaches to Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 616. doi:10.3389/fendo.2020.00616
- Tramacere, I., Boncoraglio, G. B., Banzi, R., Del Giovane, C., Kwag, K. H., Squizzato, A., & Moja, L. (2019). Comparison of Statins for Secondary Prevention in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMC Med*, 17(1), 67. doi:10.1186/s12916-019-1298-5
- Walley, T., Folino-Gallo, P., Stephens, P., & Van Ganse, E. (2005). Trends in Prescribing and Utilization of Statins and Other Lipid Lowering Drugs Across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol*, 60(5), 543-551.
- Zhang, X., Xing, L., Jia, X., Pang, X., Xiang, Q., Zhao, X., Ma, L., Liu, Z., Hu, K., Wang, Z., & Cui, Y. (2020). Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*, 2020, 3987065. doi:10.1155/2020/3987065

Potential drug interactions analysis of COVID-19 patients at a hospital in West Java

Analisis potensi interaksi obat pada pasien rawat inap COVID-19 pada suatu rumah sakit di Jawa Barat

Larasati Arrum Kusumawardani¹, Nisa Maria^{1*}, Yumna Nabila Fanani¹

¹Laboratorium Farmasi Klinik dan Farmasi Sosial, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia

*Corresponding author: nisamaria@farmasi.uui.ac.id

Abstract

Background: Treatment guidelines of COVID-19 are changing continuously by involving many off-label and various symptomatic or supportive drugs. The use of these various drugs might increase the patient's risk of developing drug interactions.

Objective: The study aimed to analyze potential drug-drug interactions in COVID-19 inpatients and the correlated factors.

Method: A cross-sectional study was conducted in a hospital by using inpatients admitted from August-December 2020. Potential drug-drug interaction was analyzed by using Lex-Interact® software.

Results: From 107 patients, the majority of them are in moderate severity-degree (98.1%), having comorbidities (93.5%), and polypharmacy (98.1%). The average of potential drug interactions was 8.47 ± 8.04 , with most of the interaction in risk rating C-monitor therapy. Major potential drug interactions found were prolongation of QT interval and disturbance of drug absorption in the gastrointestinal tract. A positive correlation occurred between drug interactions found and comorbidity ($r=0.436$), number of drugs per prescription ($r=0.674$), and length of stay ($r=0.222$).

Conclusions: COVID-19 patient is at risk for developing potential drug interactions that can affect the patient's physiological condition and reduce drug effect. It is necessary to manage the medication schedule, therapy modification, administration route changing, dosage adjustment, and monitoring of effects that might occur because of the drug interactions.

Keywords: drug interaction, COVID-19, inpatient, correlated factor

Intisari

Latar belakang: Tatalaksana pengobatan COVID-19 terus berkembang dengan melibatkan berbagai jenis obat *off-label* dan berbagai obat terapi simptomatik ataupun suportif. Penggunaan berbagai jenis obat ini membuat pasien berisiko mengalami interaksi obat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi interaksi antar obat yang dapat terjadi pada pasien COVID-19 rawat inap serta faktor yang mempengaruhinya.

Metode: Penelitian dilakukan dengan desain *cross-sectional* menggunakan sampel pasien rawat inap di rumah sakit pada periode Agustus-Desember 2020. Analisis potensi interaksi antar obat dilakukan dengan menggunakan Lexi-Interact®

Hasil: Sebanyak 107 sampel pasien didapatkan mayoritas dalam tingkat keparahan sedang (98,1%), memiliki komorbid (93,5%), dan polifarmasi (98,1%). Rata-rata jumlah potensi interaksi obat yang dialami adalah $8,47 \pm 8,04$ dengan tingkat interaksi paling banyak pada kategori C (pantau terapi) (54,61%). Potensi interaksi obat mayor yang banyak ditemukan adalah adanya perpanjangan pada interval QT serta gangguan absorpsi obat di saluran cerna. Terdapat korelasi positif antara potensi interaksi obat dengan faktor komorbid ($r=0,436$), jumlah obat per resep ($r=0,674$), serta lama rawat inap ($r=0,222$).

Kesimpulan: Pasien COVID-19 memiliki risiko tinggi untuk mengalami potensi interaksi obat yang dapat mempengaruhi kondisi fisiologis pasien dan mengurangi efek terapi obat. Maka dari itu, perlu dilakukan pengaturan waktu minum, modifikasi terapi, perubahan rute pemberian, penyesuaian dosis, serta pemantauan efek obat yang mungkin muncul akibat interaksinya.

Kata kunci : interaksi obat, COVID-19, rawat inap, faktor yang mempengaruhi

1. Pendahuluan

Pada awal Maret 2020, pemerintah Indonesia secara resmi mengumumkan kasus *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) pertama di Indonesia. Total kasus per 26 Desember 2020 di Indonesia berjumlah 700.097 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 20.847 kematian (Kemenkes, 2020). Sedangkan total kasus konfirmasi global COVID-19 mencapai 78.604.532 kasus dengan 1.744.235 kematian (WHO, 2020a). COVID-19 disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini mampu menyebar dengan cepat melalui kontak langsung dengan penderita, baik yang menunjukkan gejala maupun tidak (CDC, 2020).

Hingga saat ini, belum ada pengobatan spesifik untuk infeksi SARS-CoV-2 (Song *et al.*, 2020). Dalam situasi seperti ini, pengobatan dilakukan dengan menggunakan obat *off-label*. Obat *off-label* adalah obat yang digunakan di luar indikasi obat yang tertera dalam label obat yang terdaftar. Obat ini dapat digunakan bila memiliki potensi manfaat (Shojaei & Salari, 2020). Pada bulan Agustus 2020, lima organisasi profesi kedokteran di Indonesia, mengeluarkan buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2. Dalam pedoman tersebut beberapa obat yang dapat dipertimbangkan untuk penanganan COVID-19 adalah klorokuin fosfat, hidroksiklorokuin, lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, oseltamivir, azitromisin, levofloksasin, parasetamol, dan vitamin C (PDPI *et al.*, 2020).

Penggunaan beberapa obat dalam penanganan pasien COVID-19 secara bersamaan dilaporkan adanya reaksi efek samping yang tidak diinginkan. Pada bulan Juli 2020, WHO melaporkan 155 kasus baru pada penggunaan hidroksiklorokuin dan 148 kasus diantaranya merupakan reaksi serius. Delapan kasus diantaranya berasal dari interaksi obat antara lopinavir/ritonavir dan *direct-acting anticoagulants* (DOACs) (WHO, 2020b). Studi yang dilakukan sebelumnya juga menunjukkan potensi interaksi obat pengobatan antivirus pada pasien COVID-19 dengan obat golongan antikoagulan, antiplatelet, dan fibrinolitik (Hodge *et al.*, 2020).

Penelitian mengenai masalah terkait interaksi obat pada pasien COVID-19 perlu dilakukan mengingat belum adanya obat atau terapi spesifik dan beragamnya obat yang digunakan dalam penanganan kasus COVID-19. Data potensi interaksi obat pada pasien COVID-19 sangat diperlukan dalam pertimbangan pemilihan obat dan pemantauan terapi yang sesuai agar mampu mengoptimalkan hasil pengobatan dan mencegah reaksi obat yang tidak diinginkan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien rawat inap COVID-19 di rumah sakit periode Agustus sampai Desember tahun 2020.

2. Metode

2.1 Desain penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah desain penelitian *cross-sectional*, menggunakan data sekunder berupa rekam medis, resep, dan catatan pengobatan pasien COVID-19 rawat inap periode Agustus sampai Desember tahun 2020. Penelitian dilakukan di satu rumah sakit yang terletak di kawasan Depok, Jawa Barat. Protokol penelitian telah mendapatkan persetujuan izin pelaksanaan penelitian dan komite etik rumah sakit dengan Nomor: 007/SKPE/KKO/2021/00.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Lexi-Interact® (*Lexicomp Drug Interaction*) yang dikeluarkan oleh Wolters Kluwer untuk menganalisis potensi interaksi obat yang terjadi berdasarkan tingkat risikonya. Kategori interaksi obat yang dikelompokkan berdasarkan kategori A, B, C, D, atau X. Kategori A menunjukkan tidak adanya bukti terkait interaksi obat; kategori B menunjukkan adanya bukti potensi interaksi obat namun efek secara klinisnya sedikit; kategori C menunjukkan adanya signifikansi secara klinis sehingga diperlukan pemantauan; kategori D menunjukkan dibutuhkan perubahan dosis, alternatif terapi, ataupun monitoring; kategori X menunjukkan sebaiknya dihindari karena risikonya lebih besar (Shetty *et al.*, 2018).

2.2 Sampel penelitian

Kriteria inklusi sampel pada penelitian ini adalah: pasien rawat inap yang didiagnosa positif COVID-19 pada bulan Agustus hingga Desember 2020; pasien dengan tingkat keparahan COVID-19 sedang hingga berat; pasien berusia lebih dari 17 tahun; pasien mengonsumsi 2 obat atau lebih yang salah satunya merupakan obat golongan antivirus atau antibiotik yang direkomendasikan berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2. Rekam medis pasien yang pernah mendapatkan perawatan ICU dan rekam medis yang tidak lengkap akan dikeluarkan dari penelitian ini. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling*.

2.3 Analisis data

Analisis data dilakukan dengan uji statistik menggunakan *IBM SPSS Statistics Premium* versi 24 yang terdiri dari analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat digunakan untuk melihat distribusi gambaran karakteristik pasien, persepan obat, serta interaksi obat. Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat untuk menganalisis faktor korelasi komorbid, jumlah obat per resep, dan lama rawat inap terhadap potensi interaksi obat dengan uji korelasi *Spearman's rho*. Hasil analisis dinyatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$.

3. Hasil dan pembahasan

Total sebanyak 107 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menjadi sampel dalam penelitian dan dianalisis. Gambaran karakteristik sampel penelitian dapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Demografi dan karakteristik klinis sampel penelitian

Studi Populasi	Frekuensi (n=107)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	57	53,3
Perempuan	50	46,7
Usia		
Remaja akhir (18 - 25 tahun)	8	7,5
Dewasa (26 - 45 tahun)	46	43,0
Lansia (46 - 65 tahun)	47	43,9
Manula (di atas 65 tahun)	6	5,6
BMI		
<i>Underweight</i> (di bawah 18,5)	1	0,9
Normal (18,5 – 24,9)	33	30,8
Pre-obesitas (25,0 – 29,9)	52	48,6
Obesitas (di atas 30,0)	21	19,65
Tingkat keparahan COVID-19		
Sedang	105	98,1
Berat	2	1,9
Komorbid		
Tanpa komorbid	7	6,5
Dengan komorbid	100	93,5
Hipertensi	34	34,0
Obesitas	21	21,0
Diabetes	16	16,0
Lama rawat inap		
≥ 6 hari	104	97,2
< 6 hari	3	2,8

Data pasien COVID-19 yang diperoleh di rumah sakit periode Agustus hingga Desember 2020 menunjukkan jumlah pasien laki-laki (53,3%) lebih banyak dibandingkan pasien perempuan (46,7%). Studi sebelumnya menunjukkan prevalensi terjadinya COVID-19 dominan pada laki-laki. Salah satu fenomena yang mendasari hal ini adalah tingginya konsentrasi ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) di testis. Selain itu, kebiasaan merokok yang lebih banyak dilakukan laki-laki juga dapat meningkatkan konsentrasi ACE2 di paru-paru sehingga memungkinkan virus untuk masuk ke dalam sel (Mukherjee & Pahan, 2021).

Rata-rata usia pasien pada penelitian adalah $44,5 \pm 13,8$ dengan kelompok lansia (46 – 65 tahun) adalah yang terbanyak (43,9%). Kelompok usia ini rentan terhadap berbagai penyakit

karena fungsi fisiologisnya mulai menurun, termasuk sistem imun tubuh yang diperankan oleh sel B dan sel T. Selain itu, produksi sitokin proinflamasi yang berlebih juga menyebabkan defisiensi dalam mengendalikan replikasi virus dan respon proinflamasi yang berkepanjangan. Faktor risiko lain yang dimiliki oleh pasien lanjut usia adalah komorbid (Parohan *et al.*, 2020).

Sebanyak 52 pasien COVID-19 (48,6%) pada penelitian ini memiliki nilai BMI di rentang 25,0 – 29,9 kg/m² yang termasuk dalam kategori pre-obesitas. Studi yang dilakukan sebelumnya menjelaskan pasien dengan BMI lebih dari 25 kg/m² mengalami penurunan sistem imun yang membuat kelompok pasien ini rentan terhadap infeksi. Selain itu, ekspresi reseptor ACE2 pada seseorang yang mengalami obesitas akan semakin meningkat karena jumlah jaringan adiposa atau lemak yang lebih banyak dibanding seseorang non-obesitas (Hussain *et al.*, 2020).

Sampel penelitian ini sebagian besar adalah kasus dengan derajat sedang (98,1%). Pasien COVID-19 derajat berat lebih banyak membutuhkan perawatan tambahan, sehingga pasien ini akan lebih banyak ditemukan di perawatan ICU yang dalam penelitian ini dieksklusikan (PDPI *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 ini sebagian besar (97,2%) dirawat selama ≥ 6 hari di rumah sakit.

Berdasarkan data sampel yang diperoleh, 100 pasien (93,5%) memiliki setidaknya 1 komorbid. Hipertensi (34,0%) adalah komorbid terbanyak yang diderita oleh pasien, diikuti oleh obesitas (21,0%) dan diabetes (16,0%). Studi yang dilakukan Kulkarni *et al.*, menyatakan kondisi hipertensi mengakibatkan sejumlah perubahan patofisiologis dari sistem kardiovaskular, seperti hipertrofi ventrikel kiri dan fibrosis. Kondisi ini menyebabkan pasien hipertensi sangat rentan terhadap SARS-CoV-2 (Kulkarni *et al.*, 2020). Sedangkan pasien obesitas akan mengalami penurunan sistem imun dan jumlah jaringan adiposa yang lebih banyak dibanding pasien tanpa obesitas. Hal ini membuat pasien obesitas lebih rentan terhadap infeksi (Hussain *et al.*, 2020). Pasien diabetes cenderung terpapar dengan infeksi karena kemampuan sel fagosit yang terganggu dan adanya peningkatan jumlah reseptor ACE2 (Ejaz *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 dengan komorbid memiliki angka morbiditas dan kematian yang lebih tinggi dibanding pasien tanpa komorbid. Paparan SARS-CoV-2 pada pasien komorbid dapat merugikan organ-organ lainnya, seperti paru-paru, jantung, ginjal, dan hati. Komplikasi dapat berakhir dengan kondisi yang tidak diinginkan karena pasien mengalami kegagalan organ ganda, syok, sindrom gangguan pernapasan akut, gagal jantung, aritmia, gagal ginjal, hingga kematian (Ejaz *et al.*, 2020). Selain itu, adanya komorbid juga mengakibatkan polifarmasi dan peningkatan risiko interaksi obat pada pasien COVID-19 (Rahman *et al.*, 2020). Oleh karena itu, manajemen yang efisien harus diberikan kepada pasien dengan komorbid agar memberikan perawatan yang optimal dan mengurangi angka kematian (Ejaz *et al.*, 2020).

3.1 Gambaran persebaran obat pada pasien COVID-19

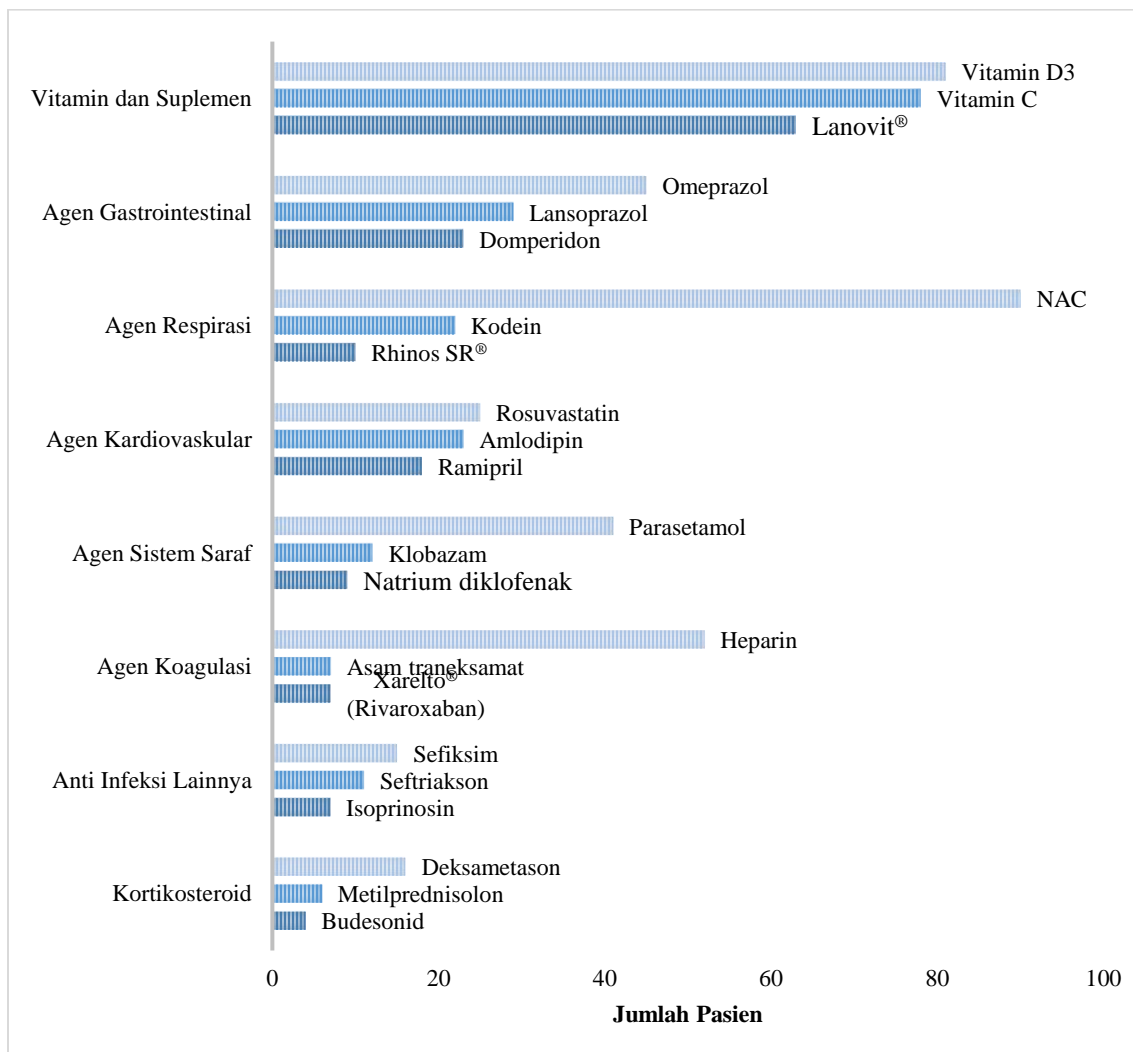
Peneliti menghitung gambaran persebaran yang diberikan kepada pasien COVID-19 berdasarkan golongan obat antibiotik dan antivirus yang sesuai dengan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2 yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Gambaran profil pengobatan antibiotik dan antivirus utama sesuai Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2

Golongan Obat	Frekuensi (n=107)	Persentase (%)
Antibiotik		
Azitromisin	66	61,68
Levofloksasin	38	35,51
Antivirus		
Oseltamivir	68	63,55
Klorokuin	37	34,58
Favipiravir	16	14,95
Hidroksiklorokuin	4	3,74
Remdesivir	1	0,93
Lopinavir/ritonavir	0	0

Oseltamivir (63,55%) menjadi antivirus yang paling banyak diberikan kepada pasien COVID-19 di rentang Agustus hingga Desember 2020. Sedangkan azitromisin (61,68%) menjadi antibiotik yang paling tinggi penggunaannya di rentang tersebut. Pasien juga diberikan terapi simptomatik, terapi untuk komorbid, vitamin dan suplemen, serta obat untuk indikasi lainnya seperti tercantum dalam Gambar 1.

Vitamin dan suplemen banyak digunakan pada pasien COVID-19 untuk menjaga sistem imun pasien. Pemberian agen gastrointestinal yang tinggi digunakan sebagai terapi simptomatik seperti mual, muntah, dan gangguan lambung. Agen respirasi yang banyak diberikan adalah N-asetilsistein (84,11%) yang berfungsi sebagai mukolitik. Agen kardiovaskular diberikan untuk penanganan komorbid pasien, terutama hipertensi yang merupakan komorbid terbanyak dalam penelitian ini. Selain itu, beberapa pasien juga menggunakan parasetamol, yang merupakan analgesik dan antipiretik yang bekerja pada sistem syaraf untuk mengatasi gejala demam, sakit kepala, ataupun nyeri. Penggunaan obat koagulasi diindikasikan untuk pasien yang mengalami komplikasi pendarahan maupun trombosis. Antiinfeksi lainnya, baik antibiotik maupun antivirus, digunakan untuk mengatasi infeksi penyerta lain yang terjadi akibat bakteri atau virus. Bila diperlukan, kortikosteroid dapat diberikan untuk meredakan peradangan atau inflamasi.



Gambar 1. Gambaran 3 besar profil pengobatan lain berdasarkan kelas farmakologi pada pasien COVID-19

Selain itu, peneliti juga menghitung jumlah obat yang diberikan pada setiap resep yang diterima oleh sampel penelitian. Dari 107 pasien, diperoleh 322 resep. Pembagian kelompok jumlah obat dalam resep ini berdasarkan data yang diperoleh. Jumlah obat dalam resep yang paling sedikit adalah 4 macam obat dan yang paling banyak adalah 20 macam obat yang kemudian dibagi dalam tiga interval yaitu 4-8 obat (33,9%), 9-14 obat (59%), dan 15-20 obat (7,1%). Berdasarkan data yang diperoleh, jumlah resep yang tidak termasuk polifarmasi hanya berjumlah 6 resep (1,9%) dan jumlah resep yang termasuk polifarmasi (jumlah obat \geq 5) berjumlah 316 resep (98,1%).

Tabel 3. Gambaran jumlah obat dalam resep

Jumlah Obat dalam Resep	Frekuensi (n=322)	Persentase (%)
4 - 8	109	33,9
9 - 14	190	59,0
15 - 20	23	7,1

Beberapa pendapat menyatakan bahwa polifarmasi harus ditentukan berdasarkan kesesuaian klinis. Meskipun demikian, polifarmasi sering didefinisikan sebagai penggunaan 5 macam obat atau lebih secara bersamaan (Iloanusi *et al.*, 2021). Risiko terjadinya kejadian yang tidak diharapkan meningkat seiring dengan peningkatan jumlah obat yang digunakan. Polifarmasi dapat menyebabkan berbagai kemungkinan interaksi obat, komplikasi terkait obat, ketidakpatuhan, kualitas hidup yang lebih rendah, hingga peningkatan risiko kematian (Rahman *et al.*, 2020). Studi yang dilakukan oleh Iloanusi *et al.* menunjukkan pasien yang mengonsumsi jumlah obat lebih banyak (rata-rata 9 obat) memiliki risiko 4 kali lebih besar untuk mengalami reaksi obat yang tidak dikehendaki dibandingkan pasien yang dengan jumlah obat lebih sedikit (rata-rata 5 obat) (Iloanusi *et al.*, 2021).

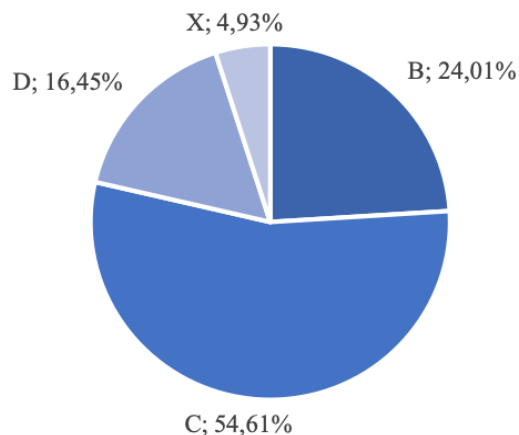
3.2 Analisis potensi interaksi obat pada pasien COVID-19

Pada Tabel 4 terlihat jumlah potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien COVID-19 pada penelitian ini. Rata-rata jumlah potensi interaksi obat yang dialami oleh pasien COVID-19 adalah $8,47 \pm 8,04$ dengan sebagian besar pasien mengalami lebih dari 5 potensi interaksi obat (54,2%).

Tabel 4. Jumlah potensi interaksi obat pada pasien COVID-19

Jumlah Potensi Interaksi Obat	Jumlah Pasien, n=107 (%)
0	4 (3,7)
1-2	13 (12,1)
3-5	32 (29,9)
>5	58 (54,2)

Berdasarkan data yang telah dianalisis, potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien COVID-19 di rumah sakit berjumlah 304 kasus potensi interaksi obat seperti terlihat dalam Gambar 2.

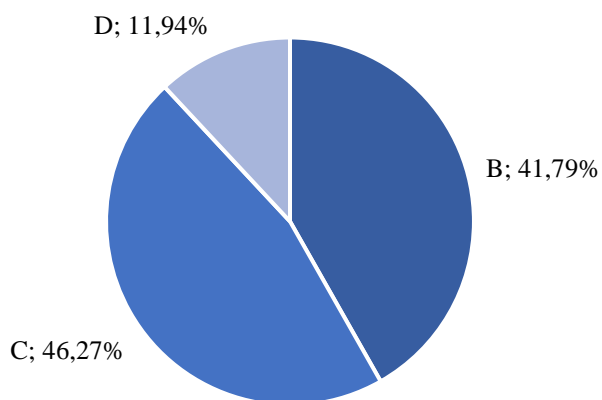


Gambar 2. Distribusi potensi interaksi obat pada pasien COVID-19 berdasarkan kategori secara keseluruhan (n=304)

Potensi interaksi obat yang ditemukan adalah kategori B, C, D, dan X secara berturut-turut sebanyak 24,01%; 54,61%; 16,45%, dan 4,93%.

3.3 Interaksi obat yang melibatkan antibiotik dan antivirus

Dari 304 potensi interaksi obat yang ditemukan, 67 di antaranya adalah interaksi obat yang melibatkan antibiotik dan antivirus seperti terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Distribusi potensi interaksi obat pada pasien COVID-19 berdasarkan kategori yang melibatkan antibiotik dan antivirus (n=67)

Potensi interaksi kategori B yang terbanyak ditemukan adalah interaksi antara klorokuin dan parasetamol (asetaminofen) dengan frekuensi sebanyak 12. Klorokuin dapat meningkatkan konsentrasi serum dari asetaminofen dan sebaliknya, asetaminofen dapat meningkatkan

konsentrasi serum dari klorokuin (Rezaee *et al.*, 2021). Pada interaksi ini tidak perlu dilakukan tindakan apapun karena bukti klinik hanya sedikit.

Interaksi terbanyak pada kategori C adalah interaksi antara azitromisin dan klorokuin, yaitu sebanyak 18. Penggunaan azitromisin dan klorokuin bersamaan dapat mengakibatkan perpanjangan interval QT yang dapat menyebabkan aritmia jantung sehingga perlu memantau interval QT pasien (Mercurio *et al.*, 2020). Potensi interaksi obat kategori D dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Potensi interaksi obat kategori D pada antibiotik dan antivirus

Kombinasi Obat	Frekuensi, n=107 (%)	Mekanisme	Potensi Interaksi
Azitromisin + Domperidon	14 (13,08)	Farmakodinamik	Perpanjangan interval QT
Klorokuin + Domperidon	9 (8,41)	Farmakodinamik	Perpanjangan interval QT
Levofloksasin + Zink sulfat	9 (8,41)	Farmakokinetik	Gangguan absorpsi antibiotik
Levofloksasin + Domperidon	7 (6,54)	Farmakodinamik	Perpanjangan interval QT
Levofloksasin + Fero fumarat	7 (6,54)	Farmakokinetik	Gangguan absorpsi antibiotik
Levofloksasin + Magnesium karbonat	7 (6,54)	Farmakokinetik	Gangguan absorpsi antibiotik
Klorokuin + Antasida	3 (2,80)	Farmakokinetik	Gangguan absorpsi antibiotik
Levofloksasin + Sukralfat	2 (1,87)	Farmakokinetik	Gangguan absorpsi antibiotik

Interaksi obat kategori D dengan yang paling banyak ditemukan adalah perpanjangan interval QT. Interval QT adalah waktu yang dibutuhkan jantung untuk melakukan repolarisasi setelah proses depolarisasi. Klorokuin (Isbister & Page, 2013), levofloksasin, azitromisin (Schwartz & Woosley, 2016), dan domperidon (Buffery & Strother, 2015) termasuk ke dalam obat yang dapat memperpanjang interval QT. Pada hasil penelitian yang tercantum dalam Tabel 5, kombinasi obat tersebut banyak digunakan. Penggunaan kombinasi obat ini berpotensi menyebabkan interaksi farmakodinamik melalui perpanjangan interval QT. Perpanjangan interval QT dapat meningkatkan risiko aritmia, bahkan risiko toksisitas yang lebih serius. Namun, bukti mengenai risiko dengan kombinasi ini masih terbatas. Untuk menghindari risiko interaksi obat ini, disarankan untuk mempertimbangkan alternatif dari kombinasi ini. Jika tidak memungkinkan, lakukan pemantauan interval QT dan aritmia. Ada beberapa faktor risiko yang perlu diperhatikan karena memiliki efek toksisitas yang cenderung berisiko lebih besar, diantaranya adalah usia yang lebih tua, perempuan, bradikardia, penyakit jantung, dan konsentrasi obat yang tinggi (Meid *et al.*, 2017).

Pemberian levofloksasin bersama sukralfat dan suplemen yang mengandung seng (Zn), magnesium (Mg), dan besi (Fe) dapat mengurangi absorpsi dari levofloksasin melalui pembentukan

kompleks (*chelate*) yang tidak dapat diserap di saluran pencernaan. Interaksi obat-obat ini terbatas pada rute pemberian oral. Tindakan yang dapat dilakukan agar interaksi ini tidak terjadi adalah dengan memberikan levofloksasin setidaknya 2 jam sebelum atau setelah pemberian obat-obat yang mengandung kation tersebut (Pitman *et al.*, 2019).

Klorokuin adalah senyawa basa lemah yang terakumulasi dalam lingkungan yang asam untuk aktivitas terapi beberapa patogen seperti *Plasmodium falciparum*. Obat-obat yang mempengaruhi pH, seperti golongan antasida, berpotensi menyebabkan interaksi farmakokinetik melalui penurunan absorpsi dari klorokuin. Tindakan yang dapat dilakukan untuk menghindari interaksi ini adalah dengan memberikan interval pada dosis klorokuin dan antasida setidaknya 4 jam apabila tidak dapat dilakukan modifikasi terapi (Doyno *et al.*, 2021).

3.4 Interaksi obat yang melibatkan terapi simptomatik, suportif, dan pengobatan komorbid

Selain antibiotik dan antivirus, terapi simptomatik, suportif, dan pengobatan komorbid juga berpotensi adanya interaksi obat. Hal ini perlu diperhatikan terutama pada kategori D dan X. Pada Tabel 6 berikut ini adalah potensi interaksi kategori D dan X yang ditemukan dengan frekuensi kejadian lebih atau sama dengan 5.

Tabel 6. Potensi interaksi obat kategori D dan X pada terapi simptomatik, suportif, dan pengobatan komorbid dengan prevalensi tinggi

Kombinasi Obat	Kategori Interaksi	Frekuensi, n=107 (%)	Mekanisme	Potensi Interaksi
Sukralfat + Vitamin D3 (X)	X	14 (13,08)	Farmakokinetika	Gangguan absorpsi
Deksametason+ MgCO ₃ (D)	D	8 (7,84)	Farmakodinamika	↓ Bioavailabilitas Obat
Setirizin + KCl (X)	X	7 (6,54)	Farmakodinamika	Ulserasi GI
KCl+ Spironolakton (D)	D	7 (6,54)	Farmakodinamika	Hiperkalemia
Loratadin/Pseudoefedrin+ KCl (X)	X	6 (5,61)	Farmakokinetika	Ulserasi GI

Ket: MgCO₃ (Magnesium Karbonat); KCl (Kalium Klorida); GI (Gastrointestinal); ↓ (penurunan)

3.4.1 Sukralfat dengan vitamin D3

Penggunaan vitamin D3 dengan produk yang mengandung aluminium bersamaan dapat meningkatkan absorpsi aluminium sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi serum hingga toksisitas aluminium. Oleh karena itu, penggunaan vitamin D3 harus dihindari dari produk yang mengandung aluminium, seperti sukralfat (Moon *et al.*, 1992).

3.4.2 Deksametason dengan magnesium karbonat

Penggunaan obat yang mengandung magnesium dengan golongan kortikosteroid dapat menurunkan bioavailabilitas dari golongan kortikosteroid. Studi yang dilakukan sebelumnya melaporkan penurunan bioavailabilitas deksametason sebanyak 75% ketika diberikan bersamaan dengan garam magnesium. Penggunaan deksametason dengan magnesium karbonat harus dihindari (Naggar *et al.*, 1978).

3.4.3 Cetirizin dan loratadin/pseudoefedrin dengan kalium klorida

Cetirizin dan loratadine/pseudoefedrin memiliki efek antikolinergik. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi kalium klorida dengan antikolinergik memiliki risiko 2,5 kali lebih besar untuk mengalami pendarahan gastrointestinal di bagian atas. Salah satu efek dari penggunaan antikolinergik adalah menurunnya motilitas gastrointestinal. Sediaan kalium klorida harus dihindari pada pasien yang mengonsumsi antikolinergik karena berisiko mengalami iritasi lambung, usus, dan ulserasi akibat lamanya kontak sediaan kalium klorida dengan mukosa gastrointestinal (Gueta *et al.*, 2021). Apabila kombinasi ini akan digunakan sebaiknya monitor gejala yang muncul pada saluran pencernaan.

3.4.4 Kalium klorida dengan spironolakton

Kalium klorida dan spironolakton adalah obat yang dapat menyebabkan hiperkalemia. Penggunaan kedua obat ini secara bersamaan dapat meningkatkan efek hiperkalemia pada pasien (Perazella, 2000). Penelitian sebelumnya menunjukkan kejadian hiperkalemia meningkat hingga tiga kali pada pasien yang menggunakan spironolakton dengan kalium klorida dibandingkan pasien yang hanya menerima spironolakton saja. Oleh karena itu, pemberian kalium klorida dengan spironolakton harus dihindari (Winter, 1973).

3.5 Faktor yang berhubungan dengan interaksi obat

Hubungan antara komorbid, jumlah obat per resep, dan lama rawat inap terhadap potensi interaksi obat dianalisis menggunakan uji *Spearman's rho* seperti terlihat pada Tabel 7. Koefisien korelasi antara komorbid serta jumlah obat resep terhadap potensi interaksi obat menunjukkan hasil positif dengan tingkat korelasi sedang ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah komorbid yang diderita pasien atau semakin banyak jumlah obat yang diterima pasien, maka semakin besar potensi interaksi obat yang terjadi. Kesimpulan ini sejalan dengan penelitian lain yaitu peningkatan jumlah obat dan komorbiditas yang digunakan oleh pasien berhubungan dengan kejadian interaksi obat (Shetty *et al.*, 2018).

Tabel 7. Korelasi antara komorbid, jumlah obat, dan lama rawat inap terhadap potensi interaksi obat

Faktor yang Mempengaruhi		Interaksi Obat	Analisis Korelasi	
Jenis	Rata-rata ± SD	Rata-rata ± SD	r	P
Komorbid	2,93 ± 1,83	5,00 ± 6,17	0,304	<0,001*
Jumlah Obat per Resep	9,91 ± 2,98	6,74 ± 6,17	0,674	<0,001*
Lama Rawat Inap	12,00 ± 4,14	6,00 ± 8,05	0,222	0,022*

Keterangan: r = Nilai korelasi berdasarkan uji korelasi *Spearman's rho*; p = Nilai signifikansi; SD = Standar deviasi;

* = Terdapat hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) antara variabel faktor dengan potensi interaksi obat

Koefisien korelasi antara lama rawat inap dengan potensi interaksi obat menunjukkan hasil positif dengan tingkat korelasi lemah ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama pasien dirawat inap di rumah sakit, maka semakin besar potensi interaksi obat yang terjadi. Hasil analisis ini sejalan dengan penelitian lain dimana interaksi obat mayor yang terjadi mungkin saja berkontribusi dalam peningkatan waktu rawat inap (Lima *et al.*, 2020). Hal ini dapat menunjukkan bahwa pasien dengan durasi rawat inap lebih lama memiliki risiko potensi interaksi obat yang lebih tinggi karena memungkinkan pasien menerima lebih banyak obat dibandingkan pasien dengan durasi rawat inap lebih cepat (Moura *et al.*, 2009).

3.6 Keterbatasan penelitian

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lebih lanjut dan pertimbangan dalam memberikan terapi pada pasien COVID-19. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya interaksi obat yang ditemukan hanya diketahui secara teoritis sehingga tidak diketahui apakah interaksi obat tersebut terjadi secara klinis atau tidak dan tidak diketahui apa yang dilakukan oleh tenaga kesehatan. Data pada rekam medis juga tidak menjelaskan kondisi pasien setelah minum obat. Selain itu, penelitian ini hanya melakukan analisis interaksi obat dengan obat sehingga tidak melihat interaksi antara obat dengan makanan atau minuman. Penelitian selanjutnya dapat menganalisis interaksi obat yang terjadi secara klinis dan interaksi obat dengan makanan atau minuman.

4. Kesimpulan

Potensi interaksi obat yang ditemukan pada pasien COVID-19 dengan derajat sedang-berat yang menerima terapi antibiotik, antivirus, simptomatik dan terapi untuk penanganan komorbid dalam penelitian ini berada pada kategori B (24,01%), C (54,61%), D (16,45%), dan X (4,93%). Potensi interaksi obat kategori D yang banyak terjadi adalah azitromisin dengan domperidon (perpanjangan interval QT), klorokuin dengan domperidon (perpanjangan interval QT), dan levofloksasin dengan zink sulfat (mengurangi absorpsi levofloksasin). Potensi interaksi obat kategori X yang banyak terjadi adalah sukralfat dengan vitamin D3 (meningkatkan absorpsi

aluminium). Potensi Interaksi kategori D dan X ini memerlukan perhatian khusus, dimana rekomendasi yang dapat dilakukan untuk potensi interaksi ini adalah mengatur jadwal pemberian obat, mempertimbangkan penggunaan kombinasi obat lain, tetapi jika tidak memungkinkan, dapat lakukan pemantauan potensi terjadinya interaksi obat oleh tenaga kesehatan. Peningkatan jumlah obat yang diterima oleh pasien, lama perawatan dirumah sakit, dan adanya komorbid dapat berkorelasi positif dengan terjadinya potensi interaksi obat ($p < 0,05$).

Ucapan terimakasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua tim di rumah sakit yang telah membantu dalam pengumpulan data untuk penelitian ini serta Universitas Indonesia yang telah membantu pendanaan penelitian sebagai hibah IRP-A.

Daftar pustaka

- Buffery, P. J., & Strother, R. M. (2015). Domperidone safety: a mini-review of the science of QT prolongation and clinical implications of recent global regulatory recommendations. *N Z Med J*, 128(1416), 66-74.
- CDC. (2020). How COVID-19 Spreads. Retrieved from https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html
- Doyno, C., Sobieraj, D. M., & Baker, W. L. (2021). Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol (Phila)*, 59(1), 12-23. doi:10.1080/15563650.2020.1817479
- Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*, 13(12), 1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
- Gueta, I., Markovits, N., Halkin, H., & Loebstein, R. (2021). Concomitant oral potassium chloride and anticholinergic therapy is associated with upper gastrointestinal bleeding: A cohort study. *Br J Clin Pharmacol*, 87(4), 2064-2069. doi:10.1111/bcp.14616
- Hodge, C., Marra, F., Marzolini, C., Boyle, A., Gibbons, S., Siccardi, M., Burger, D., Back, D., & Khoo, S. (2020). Drug interactions: a review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *J Antimicrob Chemother*, 75(12), 3417-3424. doi:10.1093/jac/dkaa340
- Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z., Yang, W., & El-Hasani, S. (2020). Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*, 14(4), 295-300. doi:10.1016/j.orcp.2020.07.002
- Iloanusi, S., Mgbere, O., & Essien, E. J. (2021). Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 61(5), e14-e25. doi:10.1016/j.japh.2021.05.006
- Isbister, G. K., & Page, C. B. (2013). Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*, 76(1), 48-57. doi:10.1111/bcp.12040
- Kemenkes. (2020). Situasi Virus COVID-19 di Indonesia. Retrieved from <https://covid19.go.id>
- Kulkarni, S., Jenner, B. L., & Wilkinson, I. (2020). COVID-19 and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 21(2), 1470320320927851. doi:10.1177/1470320320927851

- Lima, E. D. C., Camarinha, B. D., Ferreira Bezerra, N. C., Panisset, A. G., Belmino de Souza, R., Silva, M. T., & Lopes, L. C. (2020). Severe Potential Drug-Drug Interactions and the Increased Length of Stay of Children in Intensive Care Unit. *Front Pharmacol*, *11*, 555407. doi:10.3389/fphar.2020.555407
- Meid, A. D., Bighelli, I., Mächler, S., Mikus, G., Carrà, G., Castellazzi, M., Lucii, C., Martinotti, G., Nosè, M., Ostuzzi, G., Barbui, C., & Haefeli, W. E. (2017). Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Ther Adv Psychopharmacol*, *7*(12), 251-264. doi:10.1177/2045125317721662
- Mercuro, N. J., Yen, C. F., Shim, D. J., Maher, T. R., McCoy, C. M., Zimetbaum, P. J., & Gold, H. S. (2020). Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, *5*(9), 1036-1041. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
- Moon, J., Davison, A., & Bandy, B. (1992). Vitamin D and aluminum absorption. *Cmaj*, *147*(9), 1308, 1313.
- Moura, C. S., Acurcio, F. A., & Belo, N. O. (2009). Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*, *12*(3), 266-272. doi:10.18433/j35c7z
- Mukherjee, S., & Pahan, K. (2021). Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol*, *16*(1), 38-47. doi:10.1007/s11481-020-09974-z
- Naggar, V. F., Khalil, S. A., & Gouda, M. W. (1978). Effect of concomitant administration of magnesium trisilicate on GI absorption of dexamethasone in humans. *J Pharm Sci*, *67*(7), 1029-1030. doi:10.1002/jps.2600670746
- Parohan, M., Yaghoubi, S., Seraji, A., Javanbakht, M. H., Sarraf, P., & Djalali, M. (2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*, *23*(5), 1416-1424. doi:10.1080/13685538.2020.1774748
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, & IDAI. (2020). *Pedoman Tatalaksana COVID-19* (2 ed.).
- Perazella, M. A. (2000). Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med*, *109*(4), 307-314. doi:10.1016/s0002-9343(00)00496-4
- Pitman, S. K., Hoang, U. T. P., Wi, C. H., Alsheikh, M., Hiner, D. A., & Percival, K. M. (2019). Revisiting Oral Fluoroquinolone and Multivalent Cation Drug-Drug Interactions: Are They Still Relevant? *Antibiotics (Basel)*, *8*(3). doi:10.3390/antibiotics8030108
- Rahman, S., Singh, K., Dhingra, S., Charan, J., Sharma, P., Islam, S., Jahan, D., Iskandar, K., Samad, N., & Haque, M. (2020). The Double Burden of the COVID-19 Pandemic and Polypharmacy on Geriatric Population - Public Health Implications. *Ther Clin Risk Manag*, *16*, 1007-1022. doi:10.2147/tcrm.S272908
- Rezaee, H., Pourkarim, F., Pourtaghi-Anvarian, S., Entezari-Maleki, T., Asvadi-Kermani, T., & Nourivaskheh, M. (2021). Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect*, *9*(1), e00705. doi:10.1002/prp2.705
- Schwartz, P., & Woosley, R. (2016). Predicting the Unpredictable Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *Journal of the American College of Cardiology*, *67*(13), 1639-1650. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.063
- Shetty, V., Chowta, M. N., Chowta, K. N., Shenoy, A., Kamath, A., & Kamath, P. (2018). Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Aging Res*, *2018*, 5728957. doi:10.1155/2018/5728957
- Shojaei, A., & Salari, P. (2020). COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, *28*, 789-793. doi:10.1007/s40199-020-00351-y

- Song, Y., Zhang, M., Yin, L., Wang, K., Zhou, Y., Zhou, M., & Lu, Y. (2020). COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*, 56(2), 106080. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
- WHO. (2020a). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.
- WHO. (2020b). *Descriptive analysis of COVID- COVID - 19-related spontaneous reports from VigiBase : interim results*. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety>
- Winter, I. C. (1973). Adverse reactions to spironolactone. *Jama*, 225(11), 1387.

Review: Neuroprotective effect of herbal plant extracts against Parkinson's disease

Review: Efek pelindung saraf ekstrak tanaman herbal terhadap penyakit Parkinson

Syifa Fitriyanda Salsabila¹, Widhya Aligita^{1*}, Yani Mulyani¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung

*Corresponding author: widhya.aligita@bku.ac.id

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder caused by the loss of dopaminergic neurons and the exist of α -synuclein aggregates in the substantia nigra pars compacta (SNpc). Among the various types of neuroprotective therapy, natural products are potential therapeutic agents for PD.

Objective: The aim of this study is to describe the neuroprotective effect of herbal plant extracts against Parkinson's Disease (PD).

Method: The search strategy was carried out on electronic databases, namely Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed®. There are 111 scientific journals that have been filtered into 20 scientific journals which are international journals published in the last 5 years (2015-2020). The keywords used include "Parkinson's Disease", "Neuroprotective Effects", "Neuroprotection", "Plant Extracts", "Natural Products" and "Parkinson's Disease Model".

Results: Several experimental studies have shown the neuroprotective ability of various plant extracts to protect against neurotoxicity, through several neuroprotective pathways including antioxidant activity, anti-inflammatory activity, and antiapoptotic activity.

Conclusion: Herbal plant extracts have been shown to have strong neuroprotective effects, making them as potential drug candidates for prevention or treatment of Parkinson's Disease (PD). There are *Mucuna pruriens*, *Centella asiatica*, *Camellia sinensis*, *Ginkgo biloba*, and *Uncaria rhynchophylla*.

Keywords: Parkinson's Disease (PD), neuroprotective, extract.

Intisari

Latar belakang: Penyakit Parkinson adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang disebabkan oleh hilangnya neuron dopaminergik dan adanya agregat yang mengandung α -synuclein di substansia nigra pars compacta. Diantara berbagai jenis terapi pelindung saraf, produk alami merupakan agen terapi yang potensial untuk PD.

Tujuan: Untuk menggambarkan efek pelindung saraf ekstrak tanaman herbal terhadap penyakit Parkinson.

Metode: Strategi pencarian dilakukan pada database elektronik yaitu Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed®. Terdapat 111 Jurnal ilmiah yang telah di saring menjadi 20 jurnal ilmiah dan merupakan jurnal internasional yang diterbitkan 5 tahun terakhir (2015-2020). Kata kunci yang digunakan diantaranya "Parkinson's Disease", "Neuroprotective Effects", "Neuroprotection", "Plant Extracts", "Natural Products" dan "Parkinson's Disease Model".

Hasil: Beberapa studi eksperimen menunjukkan kemampuan pelindung saraf dari berbagai ekstrak tanaman untukmelindungineurotoksisitas, melalui beberapa jalur pelindung saraf diantaranya aktivitas antioksidan, aktivitas antiinflammasi, dan aktivitas antiapoptosis.

Kesimpulan: Ekstrak tanaman herbal terbukti memiliki efek pelindung saraf yang kuat sehingga menjadikannya sebagai calon obat potensial untuk terapi pencegahan atau pengobatan penyakit Parkinson, diantaranya ekstrak tanaman *Mucuna pruriens*, *Centella asiatica*, *Camellia sinensis*, *Ginkgo*

biloba, dan *Uncaria rhynchophylla*.

Kata kunci: Penyakit Parkinson. pelindung saraf, ekstrak

1. Pendahuluan

Penyakit Parkinson/*Parkinson's Disease* (PD) merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang umum dan terdapat di seluruh dunia (Tjay & Rahardja, 2015). Penyakit neurodegeneratif merupakan suatu kondisi dimana sel-sel otak secara progresif kehilangan kemampuannya untuk menghasilkan neurotransmitter (Jayanthi & Vijayalakshmi, 2018). PD disebabkan oleh hilangnya neurotransmitter dopamin dan adanya agregat yang mengandung α -synuclein di substansia nigra pars compacta (SNpc) (Wang *et al.*, 2015^a). Dopamin dihasilkan oleh sel-sel saraf di otak, bila sel saraf tersebut rusak maka produksi dopamin akan berkurang sehingga kemampuan otak untuk mengatur dan mengkoordinasi gerakan akan terganggu (Ardhianta *et al.*, 2019). Mekanisme yang menyebabkan hilangnya neurotransmitter dopamin dan penyebab gejala motorik PD masih belum diketahui secara pasti (Segura-Aguilar *et al.*, 2014). Namun ada beberapa faktor penyebab PD diantaranya faktor lingkungan, genetika, usia, dan faktor obat-obatan (Bais *et al.*, 2015). Bukti terbaru menunjukkan bahwa stres oksidatif, aktivasi mikroglial, peradangan saraf, dan mekanisme apoptosis terlibat dalam patologi utama PD (Pringsheim *et al.*, 2014).

Gejala klinis utama PD adalah tremor, kekakuan otot, diskinesia, dan ketidakseimbangan postur tubuh dan Gerakan (H. Zhang *et al.*, 2017). Dibandingkan dengan lansia normal, pasien lansia yang menderita PD telah dilaporkan memiliki kualitas hidup yang sangat rendah, karena berhubungan dengan depresi, insomnia, dll (Marumoto *et al.*, 2019). Sehingga secara pasti PD sangat mengganggu aktivitas sehari-hari (Zhang *et al.*, 2017). Tanpa pengobatan setelah 5-10 tahun PD akan menyebabkan penderita tidak berdaya (*akinetic state*) karena penderita tidak dapat lagi merawat dan mengontrol diri sendiri (Tjay & Rahardja, 2015).

Standar emas pengobatan PD adalah terapi dengan levodopa (Mouchaileh & Hughes, 2020). Umumnya terdiri dari pemberian levodopa dan biperiden, karena kedua obat tersebut dapat mengurangi perkembangan penyakit dan juga gejala PD (da Costa *et al.*, 2017). Strategi pengobatan alternatif perlu dikembangkan karena penggunaan jangka panjang levodopa menuntut peningkatan dosis yang progresif dan pasti menghasilkan berbagai komplikasi (Sandhu & Rana, 2013). Obat-obatan sintetis PD dapat menimbulkan efek merugikan seperti

kesulitan tidur akibat eksitasi, kerusakan fungsi hati, kerusakan ginjal, halusinasi, depresi dan diskinesia, jika digunakan terus menerus dan pada dosis berlebih (Sandhu & Rana, 2013).

Salah satu jenis terapi yang paling potensial dalam pengobatan PD ialah terapi dengan bahan alam (Li *et al.*, 2019). Sebagai sumber daya, bahan alam mampu memberikan efisiensi dalam penemuan agen terapi baru terhadap pengobatan PD (Zhang *et al.*, 2017). Sebagai terapi tambahan baru, bahan alam telah banyak dievaluasi untuk mengidentifikasi potensi sinergisnya dalam kombinasi dengan levodopa (Ahn *et al.*, 2017). Beberapa tanaman obat, senyawa aktif dan ekstraknya secara positif dapat memberikan efek pelindung saraf terhadap kematian sel saraf (Du *et al.*, 2010), sehingga terjadi peningkatan minat terhadap obat herbal sebagai pengobatan untuk PD (Li *et al.*, 2013). Oleh karena itu, *review* artikel ini akan membahas mengenai ekstrak tanaman herbal yang terbukti memiliki efek pelindung saraf terhadap PD.

2. Metode

Pencarian jurnal ilmiah yang digunakan sebagai referensi dalam artikel *review* ini dilakukan pada *database* elektronik terindeks yaitu Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed®. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian diantaranya “Parkinson’s Disease”, “Neuroprotective Effects”. “Neuroprotection”, “Plant Extracts”, “Natural Products”, dan “Parkinson’s Disease Model”.

Jurnal ilmiah yang telah didapat kemudian diskriming berdasarkan kata kunci, judul, abstrak, dan isi teks secara keseluruhan. Kriteria inklusi pada studi ini yaitu jurnal ilmiah internasional berbahasa Inggris yang diterbitkan tahun 2015-2020 (5 tahun terakhir) dan merupakan jurnal ilmiah hasil penelitian (*original research articles*) yang membahas mengenai efek pelindung saraf ekstrak tanaman herbal yang berpengaruh terhadap PD. Adapun kriteria eksklusi berupa jurnal ilmiah dengan studi yang dilakukan hanya *in vitro* saja dan tidak berfokus pada penelitian terhadap ekstrak tanaman. Setelah dilakukan proses skrining, didapatkan jurnal ilmiah yang relevan dengan penelitian ini sebanyak 20 jurnal dari Google Scholar (n=10), PubMed® (n=6), dan ScienceDirect (n=4).

3. Hasil dan pembahasan

Patologi utama PD yang bertanggung jawab atas kematian neuron dopaminergik masih belum diketahui (Abushouk *et al.*, 2017), namun terdapat kesepakatan umum dalam komunitas ilmiah bahwa mekanisme molekuler yang bertanggung jawab atas degenerasi neuron dopaminergik pada PD diantaranya disfungsi mitokondria, agregasi α -synuclein, disfungsi dari degradasi protein, stresoksidatif dan peradangan pada saraf (neuroinflamasi) erat kaitannya dengan PD (Segura-Aguilar *et al.*, 2014). Berbagai model hewan telah dikembangkan untuk evaluasi PD yang dihasilkan dengan menginduksi neurotoksin pada otak (Bais *et al.*, 2015), di antaranya neurotoksin *6-hydroxydopamine* (6-OHDA), *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP), *rotenone* (ROT), parakuat diklorida, lipopolisakarida, mangan, dll (Blesa *et al.*, 2012; Klivenyi & Vescei, 2011). PD menyebabkan efek yang sangat merugikan bagi penderitanya, sehingga berbagai studi diperlukan untuk mengetahui mekanisme perilaku dan neurokimia yang terlibat dalam PD (Kim *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2015). Berbagai tanaman obat telah diuji selama bertahun-tahun, dan beberapa telah menunjukkan hasil yang luar biasa (Suliman *et al.*, 2016). Dari berbagai uji secara praklinis, telah diidentifikasi beberapa mekanisme yang mendasari efek pelindung saraf yang diamati dari tanaman obat, diantaranya mekanisme antioksidan, mekanisme antiinflamasi, dan mekanisme antiapoptosis (Abushouk *et al.*, 2017).

Tabel 1. Hasil studi literatur ekstrak tanaman herbal

Referensi	Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Hasil
(Adi <i>et al.</i> , 2018)	<i>Mucuna pruriens</i>	Biji	<ul style="list-style-type: none"> • Neuron dopamin (DA) ↑
(Bhangale & Acharya, 2016)	<i>Ficus religiosa</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> • Kinerja motorik ↑ • Kerusakan oksidatif ↓
(Khotimah <i>et al.</i> , 2015)			<ul style="list-style-type: none"> • Agregasi dan ekspresi α-synuclein ↓ • Motilitas dan neuron DA ↑ • Melindungi penghambatan mitokondria kompleks I, defisit motorik, dan kematian neuron DA
(Teerapattarakan <i>et al.</i> , 2018)	<i>Centella asiatica</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> • Kadar <i>malondialdehyde</i> (MDA) ↓ • Ekspresi <i>superoxide dismutase</i> (SOD) dan katalase ↑
(Sood <i>et al.</i> , 2020)	<i>Epipremnum aureum</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> • Melemahkan peningkatan kadar <i>thiobarbituric acid reactive substance</i> (TBARS) • Kadar <i>glutathione</i> (GSH) dan aktivitas

Referensi	Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Hasil
(Pinto <i>et al.</i> , 2015)	<i>Camellia sinensis</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> katalase ↓ Perilaku rotasi ↓ Aktivitas lokomotor, efek antidepresif, dan disfungsi kognitif ↑
(Kabra <i>et al.</i> , 2020)	<i>Myrica esulenta</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> Aktivitas perilaku dan koordinasi otot ↑ Enzim antioksidan seperti katalase, SOD dan GSH ↑ Kadar MDA ↓ Kinerja perilaku ↑ Penekanan ekspresi atau agregasi α-synuclein
(Ren <i>et al.</i> , 2016)	<i>Carthamus tinctorius</i>	Bunga	<ul style="list-style-type: none"> Penekanan astrogliosis reaktif Menghambat perubahan parameter difusi ekstraseluler. Berat badan tikus PD, kinerja perilaku, kekuatan cengkeraman ↑
(Ablat <i>et al.</i> , 2016)		Bunga	<ul style="list-style-type: none"> Ekspresi protein <i>tyrosine hydroxylase</i> (TH), transporter DA, dan DJ-1 ↑ Kadar DA dan metabolitnya ↑ Kadar asetilkolin ↓ Menghambat perubahan parsial dalam parameter difusi ekstraseluler Melemahkan perilaku rotasi Kadar striatal MDA ↓ Aktivitas katalase striatal ↑ Kadar GSH, fragmentasi DNA ↓ Mencegah kerusakan neuron DA dengan imunoreaktivitas TH striatal yang lebih tinggi.
(Kiasalari <i>et al.</i> , 2016)	<i>Hypericum perforatum</i>	Herba	<ul style="list-style-type: none"> Memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak penambahan kadar GSH ↑ Perilaku rotasi ↓ Depleksi DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), nitrit dan TBARS dosis tinggi ↑ TH dan <i>dopamine transporter</i> (DAT), imunoreaktivitas di striatum ↓ imunoreaktivitas untuk iNOS dan COX-2 ↓ Total waktu dan jarak pergerakan, kadar DA dan DOPAC, kadar GSH dan SOD ↑ Peroksidasi lipid MDA ↓ Apoptosis, <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan inflamasi ↓ Fungsi motorik ↑ Mencegah hilangnya neuron DA dan pemendekan neurit dalam kultur <i>mesencephalic</i>
(El-Ghazaly <i>et al.</i> , 2015)	<i>Ginkgo biloba</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> Memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak penambahan kadar GSH ↑ Perilaku rotasi ↓ Depleksi DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), nitrit dan TBARS dosis tinggi ↑ TH dan <i>dopamine transporter</i> (DAT), imunoreaktivitas di striatum ↓ imunoreaktivitas untuk iNOS dan COX-2 ↓ Total waktu dan jarak pergerakan, kadar DA dan DOPAC, kadar GSH dan SOD ↑ Peroksidasi lipid MDA ↓ Apoptosis, <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan inflamasi ↓ Fungsi motorik ↑ Mencegah hilangnya neuron DA dan pemendekan neurit dalam kultur <i>mesencephalic</i>
(Lima <i>et al.</i> , 2017)	<i>Spirulina platensis</i>	Ganggang	<ul style="list-style-type: none"> Memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak penambahan kadar GSH ↑ Perilaku rotasi ↓ Depleksi DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), nitrit dan TBARS dosis tinggi ↑ TH dan <i>dopamine transporter</i> (DAT), imunoreaktivitas di striatum ↓ imunoreaktivitas untuk iNOS dan COX-2 ↓ Total waktu dan jarak pergerakan, kadar DA dan DOPAC, kadar GSH dan SOD ↑ Peroksidasi lipid MDA ↓ Apoptosis, <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan inflamasi ↓ Fungsi motorik ↑ Mencegah hilangnya neuron DA dan pemendekan neurit dalam kultur <i>mesencephalic</i>
(Bi <i>et al.</i> , 2015)	<i>Piper longum</i>	Biji	<ul style="list-style-type: none"> Memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak penambahan kadar GSH ↑ Perilaku rotasi ↓ Depleksi DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), nitrit dan TBARS dosis tinggi ↑ TH dan <i>dopamine transporter</i> (DAT), imunoreaktivitas di striatum ↓ imunoreaktivitas untuk iNOS dan COX-2 ↓ Total waktu dan jarak pergerakan, kadar DA dan DOPAC, kadar GSH dan SOD ↑ Peroksidasi lipid MDA ↓ Apoptosis, <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan inflamasi ↓ Fungsi motorik ↑ Mencegah hilangnya neuron DA dan pemendekan neurit dalam kultur <i>mesencephalic</i>
(Youssef <i>et al.</i> , 2021)	<i>Vitis vinifera</i>	Kulit dan Biji	<ul style="list-style-type: none"> Memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak penambahan kadar GSH ↑ Perilaku rotasi ↓ Depleksi DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), nitrit dan TBARS dosis tinggi ↑ TH dan <i>dopamine transporter</i> (DAT), imunoreaktivitas di striatum ↓ imunoreaktivitas untuk iNOS dan COX-2 ↓ Total waktu dan jarak pergerakan, kadar DA dan DOPAC, kadar GSH dan SOD ↑ Peroksidasi lipid MDA ↓ Apoptosis, <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan inflamasi ↓ Fungsi motorik ↑ Mencegah hilangnya neuron DA dan pemendekan neurit dalam kultur <i>mesencephalic</i>
(Jacquet <i>et al.</i> , 2021)	<i>Trifolium pratense</i>	Bunga	<ul style="list-style-type: none"> Memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak penambahan kadar GSH ↑ Perilaku rotasi ↓ Depleksi DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), nitrit dan TBARS dosis tinggi ↑ TH dan <i>dopamine transporter</i> (DAT), imunoreaktivitas di striatum ↓ imunoreaktivitas untuk iNOS dan COX-2 ↓ Total waktu dan jarak pergerakan, kadar DA dan DOPAC, kadar GSH dan SOD ↑ Peroksidasi lipid MDA ↓ Apoptosis, <i>reactive oxygen species</i> (ROS) dan inflamasi ↓ Fungsi motorik ↑ Mencegah hilangnya neuron DA dan pemendekan neurit dalam kultur <i>mesencephalic</i>

Referensi	Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Hasil
(Bais <i>et al.</i> , 2015)	<i>Glycine max</i> <i>Juniperus communis</i>	Biji Daun	<ul style="list-style-type: none"> • Mengaktifkan respon antioksidan yang dimediasi Nrf2 dalam astrosit melalui mekanisme yang melibatkan penghambatan sistem proteasom ubiquitin. • Defisit dalam respirasi mitokondria ↓ • Disfungsi motorik ↓ • Katalepsi dan kekakuan otot ↓ • Aktivitas lokomotor ↑ • Kadar GSH dan protein total ↑ • Kadar TBARS dan nitrit ↓ • Perilaku motorik, ekspresi transporter DA dan TH ↑
(Zheng <i>et al.</i> , 2021)	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Daun dan Ranting	<ul style="list-style-type: none"> • Menghambat pergantian DA • Mengubah DA dan metabolit yang relevan • Kadarkaspase-3 ↓ • Fosforilasi Akt dan mTOR ↑ • Mencegah peningkatan kadar MDA • Kadar SOD, Catalase (CAT), dan GPx di otak ↑ • Mencegah penipisan neuron TH
(Sarbishegi <i>et al.</i> , 2018)	<i>Olea europaea L.</i>	Daun	<ul style="list-style-type: none"> • Memulihkan defisit perilaku • Viabilitas sel, konsentrasi adenosine triphosphate (ATP) intraseluler dan apoptosis ↑ • Fungsi motorik dan neuron TH-positif di substansia nigra (SN) ↑
(Chandrakesan <i>et al.</i> , 2018)	<i>Agaricus blazei</i>	Jamur	
(Friedemann <i>et al.</i> , 2016)	<i>Coptis chinensis</i>	Rimpang	

3.1. Aktivitas antioksidan

Tanaman obat yang memiliki khasiat sebagai antioksidan telah banyak dipelajari sebagai strategi pengobatan terhadap penyakit neurodegeneratif (Albarracin *et al.*, 2012; Song *et al.*, 2012). Stres oksidatif yang dihasilkan sebagai akibat dari disfungsi mitokondria terutama gangguan mitokondria kompleks-1 memainkan peran penting dalam patogenesis PD. Stres oksidatif diukur melalui penentuan kadar *malondialdehyde* (MDA), *catalase* (CAT), *superoxide dismutase* (SOD), dan *glutathione* (GSH) di jaringan otak (Bhangale & Acharya, 2016). *Pretreatment* dengan antioksidan dapat menunda kematian neuronal (Essa *et al.*, 2014). Biji koro benguk (*Mucuna pruriens*) (MP) memiliki aktivitas antioksidan dan pelindung saraf (Kasture *et al.*, 2013). Ada lebih dari 50 zat yang terkandung dalam biji MP (Lieu *et al.*, 2012). Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa efek pelindung saraf biji MP pada model hewan PD berasal dari antioksidan alkaloid atau antioksidan lain seperti asam ursolat yang

terkandung dalam biji MP (Yadav *et al.*, 2016). Ekstrak n-Propanol dari biji MP yang direbus dan difermentasi dapat memberikan efek pelindung saraf yang lebih tinggi terhadap neuron dopamin daripada biji segar dalam model tikus PD (Adi *et al.*, 2018).

Ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) (CS), katekin, epikatekin dan epigalokatekin gallat, menunjukkan efek pelindung saraf pada model hewan PD. Ekstrak teh hijau mencegah kerusakan neuron DA pada tikus yang diinduksi 6-OHDA di jalur nigrostriatal, diduga kuat karena aktivitas antioksidan dan antiinflamasinya (Pinto *et al.*, 2015). Kombinasi ekstrak daun CS, akar *Asparagus racemosus*, dan biji MP (1: 1: 1) menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiparkinson yang sangat signifikan pada uji katalepsi yang diinduksi haloperidol, uji hipolokomotor yang diinduksi reserpin dan uji *Vacuous Chewing Movements* (VCM) yang diinduksi takrin (Giri *et al.*, 2020). Ekstrak lainnya yaitu *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort) secara tradisional digunakan untuk berbagai gangguan penyakit, terutama depresi ringan sampai sedang. Gangguan depresi sering terjadi pada pasien dengan PD (Marsh, 2013). Telah dibuktikan bahwa ekstrak *H. perforatum* dan beberapa komponen utamanya memiliki kemampuan untuk melindungi saraf dari paparan neurotoksin, baik secara langsung, melalui mekanisme pelindung saraf, atau secara tidak langsung, melalui sifat antioksidan (Oliveira *et al.*, 2016).

Ekstrak metanol dari daun pegagan (*C. asiatica*) memiliki senyawa bioaktif penting seperti *asiaticoside* yang memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan. Telah dilakukan uji pada model PD ikan zebra yang diinduksi ROT bahwa *C. asiatica* dapat meningkatkan kemampuan gerakan melalui adanya penurunan agregasi α -synuclein dan stabilitas neurotransmitter dopamin (Khotimah *et al.*, 2015). Efek antioksidannya dapat melindungi kematian neuron DA dan melindungi defisit motorik pada tikus yang diinduksi ROT (Teerapattarakon *et al.*, 2018).

3.2. Aktivitas antiinflamasi

Faktor lain yang dapat berkontribusi pada hilangnya neuronal yang mendasari PD adalah inflamasi saraf yang selanjutnya meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) dan memperburuk PD. Respon inflamasi yang terkait dengan hilangnya sel di saluran nigrostriatal dopaminergik dan peran mekanisme imun, yang berhubungan dengan stres oksidatif, semakin diperhatikan sebagai faktor penting dalam patogenesis PD (Blandini, 2013). Peradangan kronis adalah ciri utama PD dan patologi neurodegeneratif ini tidak hanya

mencakup deregulasi jalur inflamasi atau kerentanan genetik, tetapi juga perubahan kekebalan yang terkait dengan penuaan dan aktivasi glia, sebagai akibat dari cedera saraf (Herrero *et al.*, 2015).

Spirulina adalah pelindung saraf dalam model hemiparkinsonisme yang diinduksi 6-OHDA. Spirulina memberikan efek antiinflamasi dan aktivitas antioksidan yang kuat (Lima *et al.*, 2017). *Phycocyanin* adalah pigmen berwarna biru dan biliprotein memiliki khasiat kuat sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Izadi & Fazilati, 2018). Ekstrak lainnya yaitu *Epipremnum aureum* telah dieksplorasi memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti antibakteri, antiinflamasi, antijamur, antioksidan, dll (Meshram & Srivastava, 2015). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *E. aureum* memiliki efek pelindung saraf terhadap ROT, dengan demikian mengurangi gejala motorik seperti hipokinesia, kekakuan, dan ketidakstabilan postur tubuh (Sood *et al.*, 2020).

3.3. Aktivitas antiapoptosis

Ekstrak daun *Ginkgo biloba* (GB) memiliki sifat antiparkinson terhadap model eksperimen *in vitro* dan *in vivo* yang diinduksi MPTP dan diinjeksikan ke dalam substansia nigra. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ginkgetin, biflavonoid yang diekstrak dari daun GB, dapat memberikan perlindungan yang signifikan terhadap kerusakan sel yang diinduksi 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) secara *in vitro*, menurunkan kadar ROS intraseluler dan mempertahankan potensi membran mitokondria. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa ginkgetin menghambat penurunan ekspresi *tyrosine hydroxylase* (TH) di SNpc dan aktivitas SOD di striatum, yang pada akhirnya mencegah apoptosis sel saraf (Wang *et al.*, 2015^b). Pada tikus model PD yang diinduksi reserpin, efeknya terbukti memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan apoptosis di otak (El-Ghazaly *et al.*, 2015). Ekstrak GB dapat meningkatkan aktivitas lokomotor dan menghambat perkembangan PD pada tikus transgenik *α-synuclein* A53T (Kuang *et al.*, 2018). *Coptis chinensis* merupakan herbal yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional Tiongkok yang secara signifikan memiliki efek pelindung saraf dengan cara meningkatkan fungsi mitokondria, meningkatkan viabilitas sel, stabilnya konsentrasi ATP intraseluler dan pencegahan terhadap apoptosis sel saraf pada tikus yang diinduksi MPP⁺ dan MPTP (Friedemann *et al.*, 2016).

Oleuropein dari daun zaitun merupakan pelindung saraf pada cedera iskemia atau reperfusi serebral fokal pada tikus (Yu *et al.*, 2016), dan juga sebagai agen perlindungan

terhadap apoptosis sel saraf (Dekanski *et al.*, 2011). Hasil studi menunjukkan bahwa hewan yang menerima oleuropein memiliki lebih banyak sel dopaminergik dibandingkan dengan kelompok ROT, yang menunjukkan bahwa konsumsi oleuropein melindungi sel dopaminergik terhadap apoptosis yang diinduksi ROT (Sarbishegi *et al.*, 2018). Ekstrak herbal lainnya yaitu ekstrak methanol daun *Hibiscus asper* memiliki aktivitas pelindung saraf terhadap toksisitas yang diinduksi 6-OHDA melalui aktivitas antioksidan dan antiapoptosis dalam model PD (Hritcu *et al.*, 2011). Ekstrak *H. perforatum* telah diuji pada tikus yang diinduksi 6-OHDA. Fragmen DNA diukur menggunakan kit ELISA sebagai indikator kematian sel (apoptosis) (Morrone *et al.*, 2013). Efek perlindungan saraf ekstrak hidroalkohol *H. perforatum* dalam model PD dibuktikan melalui pelemahan fragmentasi DNA, astrogliosis, peradangan, dan stres oksidatif (Kiasalari *et al.*, 2016).

4. Kesimpulan

Hasil studi telah membuktikan peran ekstrak tanaman herbal dalam melindungi berbagai paparan neurotoksisitas melalui beberapa jalur yang berhubungan dengan PD diantaranya aktivitas antioksidan, aktivitas antiinflamasi, dan aktivitas antiapoptosis. Ekstrak tanaman herbal mampu meningkatkan perilaku motorik, meningkatkan kadar dopamin, meminimalkan agregasi α -synuclein, memperbaiki stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan juga apoptosis di otak. Bukti-bukti yang ada menjadikan ekstrak tanaman tersebut sebagai calon obat potensial yang kuat dalam terapi pencegahan atau pengobatan PD. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memahami mekanisme pelindung saraf dalam pengobatan yang efektif untuk PD.

Daftar pustaka

- Ablat, N., Lv, D., Ren, R., Xiaokaiti, Y., Ma, X., Zhao, X., Sun, Y., Lei, H., Xu, J., Ma, Y., Qi, X., Ye, M., Xu, F., Han, H., & Pu, X. (2016). Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract from safflower against a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease. *Molecules*, 21(9). doi:10.3390/molecules21091107
- Abushouk, A.I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M.M. (2017). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother*, 85, 635-645.
- Adi, Y.K., Widayanti, R., & Pangestiningih, T.W. (2018). n-Propanol extract of boiled and fermented koro benguk (*Mucuna pruriens* seed) shows a neuroprotective effect in paraquat dichloride-induced Parkinson's disease rat model. *Vet World*, 11(9), 1250-1254.

- Ahn, S., Song, T.J., Park, S.U., Jeon, S., Kim, J., Oh, J.Y., Jang, J., Hong, S., Song, M.A., Shin, H.S., Jung, Y.R., & Park, H.J. (2017). Effects of a combination treatment of KD5040 and (L)-dopa in a mouse model of Parkinson's disease. *BMC Complement Altern Med*, 17(1), 220. doi:10.1186/s12906-017-1731-2
- Albarracin, S.L., Stab, B., Casas, Z., Sutachan, J.J., Samudio, I., Gonzalez, J., Gonzalo, L., Capani, F., Morales, L., & Barreto, G.E. (2012). Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease. *Nutr Neurosci*, 15(1), 1-9.
- Ardhianta, I.R., Peranginangin, J.M., & Handayani, S. (2019). Aktivitas antiparkinson ekstrak rosella (*Hibiscus sabbdariffa* L.) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diinduksi haloperidol. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 14(2), 160-168.
- Bais, S., Gill, N.S., & Kumar, N. (2015). Neuroprotective effect of *Juniperus communis* on chlorpromazine induced Parkinson disease in animal model. *Chinese Journal of Biology*, 2015, 1-7. doi:10.1155/2015/542542
- Bhangale, J.O., & Acharya, S.R. (2016). Anti-Parkinson activity of petroleum ether extract of *Ficus religiosa* (L.) leaves. *Adv Pharmacol Sci*, 2016. doi:10.1155/2016/9436106
- Bi, Y., Qu, P.C., Wang, Q.S., Zheng, L., Liu, H.L., Luo, R., Chen, X.Q., Ba, Y.Y., Wu, X., & Yang, H. (2015). Neuroprotective effects of alkaloids from *Piper longum* in a MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Pharm Biol*, 53(10), 1516-1524.
- Blandini, F. (2013). Neural and immune mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*, 8(1), 189-201.
- Blesa, J., Phani, S., Jackson-Lewis, V., & Przedborski, S. (2012). Classic and new animal models of Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol*, 2012. doi:10.1155/2012/845618
- Chandrakesan, A., Muruhan, S., & Sayanam, R. (2018). Morin inhibiting photocarcinogenesis by targeting ultraviolet-B-induced oxidative stress and inflammatory cytokines expression in Swiss Albino Mice. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, 8(2), 41-46.
- da Costa, I.M., Cavalcanti, J., de Queiroz, D.B., de Azevedo, E.P., do Rêgo, A.C.M., Filho, I.A., Parente, P., Botelho, M.A., & Guzen, F.P. (2017). Supplementation with herbal extracts to promote behavioral and neuroprotective effects in experimental models of Parkinson's disease: A systematic review. *Phytother Res*, 31(7), 959-970.
- Dekanski, D., Selaković, V., Piperski, V., Radulović, Z., Korenić, A., & Radenović, L. (2011). Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in Mongolian gerbils. *Phytomedicine*, 18(13), 1137-1143.
- Du, T., Li, L., Song, N., Xie, J., & Jiang, H. (2010). Rosmarinic acid antagonized 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)-induced neurotoxicity in MES23.5 dopaminergic cells. *Int J Toxicol*, 29(6), 625-633.
- El-Ghazaly, M.A., Sadik, N.A., Rashed, E.R., & Abd-El-Fattah, A.A. (2015). Neuroprotective effect of EGb761® and low-dose whole-body γ -irradiation in a rat model of Parkinson's disease. *Toxicol Ind Health*, 31(12), 1128-1143.
- Essa, M.M., Braidy, N., Bridge, W., Subash, S., Manivasagam, T., Vijayan, R.K., Al-Adawi, S., & Guillemin, G.J. (2014). Review of natural products on Parkinson's disease pathology. *J Aging Res Clin Pract*, 3(3), (127-136).
- Friedemann, T., Ying, Y., Wang, W., Kramer, E.R., Schumacher, U., Fei, J., & Schröder, S. (2016). Neuroprotective effect of *Coptis chinensis* in MPP and MPTP-induced Parkinson's disease models. *Am J Chin Med*, 44(5), 907-925.
- Giri, M.A., Bhalke, R.D., Prakash, K.V., & Kasture, S.B. (2020). Antiparkinsonian and antioxidant effects of hydroalcoholic extract of *Camellia sinensis*, *Asparagus racemosus*, *Mucuna*

- pruriens* and their combination. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 10(4), 569-574.
- Herrero, M.T., Estrada, C., Maatouk, L., & Vyas, S. (2015). Inflammation in Parkinson's disease: role of glucocorticoids. *Front Neuroanat*, 9, 32. doi:10.3389/fnana.2015.00032
- Hritcu, L., Foyet, H.S., Stefan, M., Mihasan, M., Asongalem, A.E., & Kamtchouing, P. (2011). Neuroprotective effect of the methanolic extract of *Hibiscus asper* leaves in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol*, 137(1), 585-591.
- Izadi, M., & Fazilati, M. (2018). Extraction and purification of phycocyanin from *Spirulina platensis* and evaluating its antioxidant and anti-inflammatory activity. *Asian Journal of Green Chemistry*, 2(2). doi: 10.22034/ajgc.2018.63597
- Jacquet, A.d.R., Ambaw, A., Tambe, M.A., Ma, S.Y., Timmers, M., Grace, M.H., Wu, Q., Simon, J.E., McCabe, G.P., Lila, M.A., Shi, R., & Rochet, J. (2021). Neuroprotective mechanisms of red clover and soy isoflavones in Parkinson's disease models. *bioRxiv*, 1-43. doi:10.1101/2020.12.01.391268
- Jayanthi, P., & Vijayalakshmi, K.M. (2018). Comparative molecular docking studies and structural prediction of plant compounds on lrrk2. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(6), 2258-2265.
- Kabra, A., Baghel, U.S., Hano, C., Martins, N., Khalid, M., & Sharma, R. (2020). Neuroprotective potential of *Myrica esulenta* in haloperidol induced Parkinson's disease. *J Ayurveda Integr Med*, 11(4), 448-454.
- Kasture, S., Mohan, M., & Kasture, V. (2013). *Mucuna pruriens* seeds in treatment of Parkinson's disease: Pharmacological review. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 13. doi:10.1007/s13596-013-0126-2
- Khotimah, H., Ali, M., Sumitro, S.B., & Widodo, M.A. (2015). Decreasing α -synuclein aggregation by methanolic extract of *Centella asiatica* in zebrafish Parkinson's model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(11), 948-954.
- Kiasalari, Z., Baluchnejadmojarad, T., & Roghani, M. (2016). *Hypericum perforatum* hydroalcoholic extract mitigates motor dysfunction and is neuroprotective in intrastriatal 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol*, 36(4), 521-530.
- Kim, T.H., Cho, K.H., Jung, W.S., & Lee, M.S. (2012). Herbal medicines for Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*, 7(5), 1-10.
- Klivenyi, P., & Vescei, L. (2011). Molecular neurodegeneration. *Molecular Neurodegeneration*, 6(1), 6. doi:<https://doi.org/10.1007/978-1-61779-328-8>
- Kuang, S., Yang, L., Rao, Z., Zhong, Z., Li, J., Zhong, H., Dai, L., & Tang, X. (2018). Effects of *Ginkgo biloba* extract on A53T α -synuclein transgenic mouse models of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 45(2), 182-187.
- Li, J., Long, X., Hu, J., Bi, J., Zhou, T., Guo, X., Han, C., Huang, J., Wang, T., Xiong, N., & Lin, Z. (2019). Multiple pathways for natural product treatment of Parkinson's disease: A mini review. *Phytomedicine*, 60. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152954>
- Li, X.Z., Zhang, S.N., Liu, S.M., & Lu, F. (2013). Recent advances in herbal medicines treating Parkinson's disease. *Fitoterapia*, 84, 273-285. doi:10.1016/j.fitote.2012.12.009
- Lieu, C.A., Venkiteswaran, K., Gilmour, T.P., Rao, A.N., Petticoffer, A.C., Gilbert, E.V., Deogaonkar, M., Manyam, B.V., & Subramanian, T. (2012). The antiparkinsonian and antidyskinetic mechanisms of *Mucuna pruriens* in the MPTP-treated nonhuman primate. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. doi:10.1155/2012/840247

- Lima, F.A.V., Joventino, I.P., Joventino, F.P., de Almeida, A.C., Neves, K.R.T., do Carmo, M.R., Leal, L., de Andrade, G.M., & Viana, G.S.d.B. (2017). Neuroprotective Activities of *Spirulina platensis* in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease Are Related to Its Anti-Inflammatory Effects. *Neurochem Res*, 42(12). doi:10.1007/s11064-017-2379-5
- Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(12), 409. doi:10.1007/s11910-013-0409-5
- Marumoto, K., Yokoyama, K., Inoue, T., Yamamoto, H., Kawami, Y., Nakatani, A., Fukazawa, Y., Hosoe, Y., Yamasaki, A., & Domen, K. (2019). Inpatient Enhanced Multidisciplinary Care Effects on the Quality of Life for Parkinson Disease: A Quasi-Randomized Controlled Trial. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 32(4), 186-194.
- Meshram, A., & Srivastava, N. (2015). *Epipremnum aureum* (Jade pothos): A multipurpose plant with its medicinal and pharmacological properties. *Journal of Critical Reviews*, 2(2), 21-25.
- Morrone, F., Tarozzi, A., Sita, G., Bolondi, C., Zolezzi Moraga, J.M., Cantelli-Forti, G., & Hrelia, P. (2013). Neuroprotective effect of sulforaphane in 6-hydroxydopamine-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 36, 63-71. doi:10.1016/j.neuro.2013.03.004
- Mouchaileh, N., & Hughes, A.J. (2020). Pharmacological management of Parkinson's disease in older people. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 50(5), 445-454.
- Oliveira, A.I., Pinho, C., Sarmiento, B., & Dias, A.C. (2016). Neuroprotective activity of *Hypericum perforatum* and its major components. *Front Plant Sci*, 7, 1-15. doi:10.3389/fpls.2016.01004
- Pinto, N.B., da Silva Alexandre, B., Neves, K.R., Silva, A.H., Leal, L.K., & Viana, G.S. (2015). Neuroprotective properties of the standardized extract from *Camellia sinensis* (green tea) and its main bioactive components, Epicatechin and Epigallocatechin gallate, in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. doi:10.1155/2015/161092
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T.D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 29(13), 1583-1590.
- Ren, R., Shi, C., Cao, J., Sun, Y., Zhao, X., Guo, Y., Wang, C., Lei, H., Jiang, H., Ablat, N., Xu, J., Li, W., Ma, Y., Xianrong, Q., Ye, M., Pu, X., & Han, H. (2016). Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract of safflower against neurotoxin-induced cellular and animal models of Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 6, 1-13. doi:10.1038/srep22135
- Sandhu, K.S., & Rana, A.C. (2013). Evaluation of Anti Parkinson's activity of *Nigella sativa* (Kalonji) seeds in chlorpromazine-induced experimental animal model. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, 884-888.
- Sarbishegi, M., Charkhat Gorgich, E.A., Khajavi, O., Komeili, G., & Salimi, S. (2018). The neuroprotective effects of hydro-alcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf on rotenone-induced Parkinson's disease in rat. *Metab Brain Dis*, 33(1), 79-88.
- Segura-Aguilar, J., Paris, I., Muñoz, P., Ferrari, E., Zecca, L., & Zucca, F.A. (2014). Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 129(6), 898-915.
- Song, J.X., Sze, S.C.W., Ng, T.B., Lee, C.K.F., Leung, G.P.H., Shaw, P.C., Tong, Y., & Zhang, Y.B. (2012). Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: What have we got from neurotoxic models? *Journal of Ethnopharmacology*, 139(3), 698. doi:10.1016/j.jep.2011.12.030

- Sood, S., Kumar, M., Bansal, N., & Garrido, G. (2020). Ethanol extract of *Epipremnum aureum* leaves attenuate intranigral-rotenone induced Parkinson's disease in rats. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 8, 225-236.
- Suliman, N.A., Taib, C.N.M., Moklas, M.A.M., Adenan, M.I., Baharuldin, M.T.H., & Basir, R. (2016). Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016. doi:10.1155/2016/4391375
- Teerapattarakan, N., Benya-Aphikul, H., Tansawat, R., Wanakhachornkrai, O., Tantisira, M.H., & Rodsiri, R. (2018). Neuroprotective effect of a standardized extract of *Centella asiatica* ECa233 in rotenone-induced parkinsonism rats. *Phytomedicine*, 44, 65-73. doi:10.1016/j.phymed.2018.04.028
- Tjay, T., & Rahardja, K. (2015). *Obat-Obat Penting* (7 ed.): Elex Media Komputindo Kompas Gramedia.
- Wang, Q., Liu, Y., & Zhou, J. (2015^a). Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener*, 4(1), 1-9.
- Wang, Y.Q., Wang, M.Y., Fu, X.R., Peng, Y., Gao, G.F., Fan, Y.M., Duan, X.L., Zhao, B.L., Chang, Y.Z., & Shi, Z.H. (2015^b). Neuroprotective effects of ginkgetin against neuroinjury in Parkinson's disease model induced by MPTP via chelating iron. *Free Radic Res*, 49(9), 1069-1080.
- Yadav, S., Rai, S., & Singh, S. (2016). *Mucuna pruriens* shows neuroprotective effect by inhibiting apoptotic pathways of dopaminergic neurons in the Paraquat mouse model of Parkinsonism. *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH*, 3.
- Youssef, S.B., Brisson, G., Doucet-Beaupré, H., Castonguay, A.M., Gora, C., Amri, M., & Lévesque, M. (2021). Neuroprotective benefits of grape seed and skin extract in a mouse model of Parkinson's disease. *Nutr Neurosci*, 24(3), 197-211.
- Yu, H., Liu, P., Tang, H., Jing, J., Lv, X., Chen, L., Jiang, L., Xu, J., & Li, J. (2016). Oleuropein, a natural extract from plants, offers neuroprotection in focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Eur J Pharmacol*, 775, 113-119. doi:10.1016/j.ejphar.2016.02.027
- Zhang, F., Lu, J., Zhang, J. G., & Xie, J. X. (2015). Protective effects of a polysaccharide from *Spirulina platensis* on dopaminergic neurons in an MPTP-induced Parkinson's disease model in C57BL/6J mice. *Neural Regen Res*, 10(2), 308-313.
- Zhang, H., Bai, L., He, J., Zhong, L., Duan, X., Ouyang, L., Zhu, Y., Wang, T., Zhang, Y., & Shi, J. (2017). Recent advances in discovery and development of natural products as source for anti-Parkinson's disease lead compounds. *Eur J Med Chem*, 141, 257-272. doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.068
- Zheng, M., Chen, M., Liu, C., Fan, Y., & Shi, D. (2021). Alkaloids extracted from *Uncaria rhynchophylla* demonstrate neuroprotective effects in MPTP-induced experimental parkinsonism by regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 266. doi:10.1016/j.jep.2020.113451

The identification of drug related problems (DRPs) using profilaxis antibiotics in orthopedic surgical patients at a Government Hospital in Yogyakarta

Identifikasi drug related problems (DRPs) penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah ortopedi di Rumah Sakit Pemerintah Yogyakarta

Happy Elda Murdiana

Universitas Kristen Imanuel, Yogyakarta

*Corresponding author: happy@ukrimuniversity.ac.id

Abstract

Background: Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery cases aims to prevent surgery site infections (SSI). For antibiotic prophylaxis, it is recommended to use the first generation of cephalosporin, namely cefazolin which can kill the bacteria commonly found in orthopedic surgery infection. The prophylactic administration of cefotaxime is not the first line but is definitive for surgical prophylaxis.

Objective: The aim of this study was to determine the rationale for the use of antibiotic prophylaxis for orthopedic surgery, the drug problems (DRPs) that occurred and their potential interactions.

Method: This study was conducted using a cross sectional design with a total sampling technique of medical record samples from January to February 2019 at the Government Hospital in Yogyakarta. Observational analytical descriptive data processing by ensuring the appropriate of indications, route of administration, timing of administration and an appropriate of prophylactic doses as well as how to compare DPRs to the literature and analysis of potential co drug interaction with Drug Information Handbook (DIH), AHFS Clinical Drug Information, Drug Interaction Facts and Interactions Stockley's Drug Interaction.

Results: All patients received appropriate therapy for indication, type of drug, routes of administration for pre and postoperative. All patients received an under dose of ranitidine and 1 patient (1,69%) received an over dose of piracetam. Potential interactions that occur include ketorolac-ranitidine, NSAIDs with other NSAIDs, NSAIDs-ranitidine, NSAIDs-ACEi, NSAIDs-bisoprolol, bisoprolol-calcium, calcium-vitamin C, and paracetamol-ranitidine.

Conclusion: Pre and postoperative prophylactic antibiotics are rational. The accompanying drug, ranitidine and piracetam were not properly doses. Drug interactions in this study are potential.

Keywords: prophylaxis antibiotic, orthopedic surgery, cefotaxim, DRPs

Intisari

Latar belakang: Profilaksis antibiotik pada kasus bedah ortopedi bertujuan mencegah timbulnya Infeksi Luka Operasi (ILO). Profilaksis antibiotik untuk bedah disarankan menggunakan sefalosporin generasi pertama yaitu cefazolin yang dapat membunuh bakteri *s. aureus* yang biasa terdapat pada infeksi bedah ortopedi. Pemberian profilaksis cefotaxim bukan lini pertama tetapi direkomendasikan untuk profilaksis bedah.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui kerasionalan (DRPs) penggunaan antibiotik profilaksis bedah ortopedi dan obat penyerta yang diberikan.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode rancangan *cross sectional*, teknik total sampel dilakukan dalam pengambilan sampel rekam medis bulan Januari-Februari 2019 di Rumah Sakit Pemerintah di Yogyakarta. Pengolahan data deskriptif analitik observasional dengan menganalisa ketepatan indikasi, jenis obat, rute pemberian, waktu pemberian dan ketepatan dosis antibiotik profilaksis serta obat penyerta dengan cara membandingkan DRPs terhadap literatur dan menganalisa potensi interaksi obat penyerta dengan buku *Drug*

Information Handbook (DIH), AHFS Clinical Drug Informaton, Interaction Drug Fact, dan Stockley's Drug Interaction.

Hasil: Semua pasien mendapatkan terapi tepat indikasi, jenis obat, rute pemberian, dan tepat dosis pemberian obat untuk pre dan paska pembedahan. Semua pasien menerima dosis kurang untuk terapi penyerta ranitidin dan 1 pasien (1,69%) menerima piracetam dosis berlebih. Potensial interaksi yang terjadi meliputi ketorolak-ranitidin, NSAID dengan NSAID lain, NSAID-ranitidin, NSADI-ACEI, NSAID-bisoprolol, bisoprolol-kalsium, kalsium-vitamin C, dan paracetamol-ranitidin

Kesimpulan: Pemberian antibiotic profilaksis pra dan paska pembedahan rasional. Obat penyerta berupa ranitidin dan piracetam tidak tepat dosis. Interaksi obat pada penelitian ini bersifat potensial.

Kata kunci: antibiotik profilaksis, bedah ortopedi, cefotaxim, DRPs

1. Pendahuluan

Cidera lalu lintas menjadi penyebab kematian utama dan cidera yang tidak disengaja menduduki penyebab kematian kedua. Asia Tenggara menyumbang 60% dari kematian akibat cidera (WHO, 2021). Riskesdas 2013 melaporkan jenis cidera patah tulang di Indonesia mencapai 5,8%. Angka kejadian patah tulang di Indonesia menjadi penyebab kematian terbanyak ketiga dibawah penyakit jantung koroner dan tuberculosis (Kemenkes-RI, 2013). Kejadian fraktur yang menyebabkan dilakukannya tindakan bedah ortopedi mencapai 50% dari kasus bedah orthopedi (Yekti, 2008). Infeksi pada bedah ortopedi merupakan hal yang sering terjadi dan ditakuti, karena berhubungan dengan morbiditas yang panjang, kecacatan dan peningkatan mortalitas (Dhammi *et al.*, 2015). ILO merupakan salah satu infeksi nosokomial yang paling sering terjadi selain infeksi saluran kemih, pneumonia dan bakterimia. Insiden ILO pasien kasus bedah ortopedi lebih banyak dibandingkan kasus bedah lain yaitu 71% dari kasus bedah keseluruhan. Lama waktu menginap pasien bedah ortopaedi dengan ILO mengalami peningkatan 2x lipat dibanding pasien rawat inap pada umumnya. Pasien bedah ortopedi mengalami keterbatasan fisik sehingga menyebabkan peningkatan biaya kesehatan sampai 30% akibat infeksi (Saffanah, 2020). Angka kejadian ILO dalam kasus bedah ortopedi di rawat inap maupun rawat jalan RS Fatmawati pada bulan Juli-Oktober 2018 adalah 3,9% dengan faktor resiko yang signifikan berupa diabetes mellitus (Asrawal *et al.*, 2019). Faktor resiko ILO lainnya berupa obesitas, malnutrisi dan faktor operasi berupa lama operasi dan prosedur operasi juga mempengaruhi ILO (Marsaoly, 2016). Penelitian terdahulu membuktikan antibiotik sebagai profilaksis infeksi mempunyai efektifitas sebesar lebih dari 50% pada kasus fraktur terbuka dan menurunkan insiden superfisial serta infeksi dalam sebanyak 4,7% dibanding plasebo (Bryson *et al.*, 2016). Penggunaan antibiotik profilaksis dapat mencegah timbulnya ILO dalam kasus bedah ortopedi yang melibatkan penanaman prosthesis atau penggunaan bahan osteosintetik, seperti pelat, paku, kawat, dan sekrup. Menurut beberapa

pedoman nasional dan internasional, penggunaan profilaksis antibiotik dalam kasus bedah ortopedi berupa cefazolin yaitu sefalosporin generasi pertama merupakan antibiotik pilihan pertama sebagai profilaksis untuk mencegah ILO (Radji *et al.*, 2014). Cefazolin merupakan agen yang direkomendasikan selain cefuroxime di sebagian besar pedoman bedah ortopedi. Banyak ahli setuju perbedaan dan dampak ekologi antara kedua sefalosporin generasi kedua ini minimal, karena keduanya mirip dalam hal spektrum klinis dan kemanjuran (Davat *et al.*, 2018). Penggunaan dan pemilihan antibiotik sebagai profilaksis harus tepat jenis dan golongannya, serta mempertimbangkan kadar antibiotik di dalam jaringan dari mulai saat berlangsung hingga operasi selesai dilakukan (Dinata, 2018) sehingga akan menghindari DRPs penggunaan antibiotik profilaksis.

Drug related problems (DRPs) merupakan kejadian yang melibatkan terapi obat yang menimbulkan efek aktual maupun potensial yang dapat mempengaruhi terapi optimal pasien (Jamal *et al.*, 2015; Mil *et al.*, 2019). *Pharmaceutical Care Network Europe association* (PCNE) mengklasifikasikan DRPs berdasarkan kategori permasalahan, penyebab dan intervensi yang diberikan (Mil *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya mengidentifikasi kasus DRPs penggunaan antibiotik profilaksis di unit bedah ortopedi kasus fraktur di RS Panti Rapih Yogyakarta diperoleh adanya 4 kasus yaitu terapi tanpa indikasi, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, dan efek obat merugikan (Yekti, 2008). Tujuan penelitian ini mengidentifikasi adanya DRPs penggunaan antibiotik profilaksis dan obat penyerta lainnya pada pasien kasus bedah ortopedi di Rumah Sakit Pemerintah Yogyakarta sehingga dapat mencegah efek merugikan pada pasien.

2. Metodologi penelitian

2.1. Deskripsi bahan dan teknik pengumpulan sampel

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan pengambilan data rekam medis (RM) secara retrospektif awal bulan Maret 2019 di Rumah Sakit Pemerintah di Yogyakarta. Teknik pengambilan data total sampel data rekam medis bulan Januari-Februari 2019. Kriteria inklusi meliputi rekam medis pasien dengan diagnosa bedah ortopedi yang mendapatkan antibiotik profilaksis sejumlah 59 pasien, berusia 13-59 tahun baik laki laki maupun perempuan, tidak memiliki penyakit penyerta yang membahayakan dan infeksi lain. Kriteria eksklusi berupa catatan rekam medik pasien yang tidak terbaca secara jelas dan tidak lengkap.

2.2. Penjelasan mengenai deskripsi jalannya penelitian

2.2.1 Observasi angka kejadian bedah ortopedi di Rumah Sakit Pemerintah di Yogyakarta

Observasi angka kejadian kasus bedah ortopedi di Rumah Sakit Pemerintah di Yogyakarta bertujuan untuk meyakinkan peneliti bahwa bahan penelitian yang berupa rekam medis sesuai dengan inklusi dan eksklusi serta memenuhi kecukupan sampel untuk penelitian.

2.2.2 Mendaftarkan penelitian untuk mendapatkan persetujuan Etik

Pengajuan persetujuan etik dilakukan secara online di Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (KEP UAD) dengan mengunggah proposal dan mengisi beberapa formulir yang disediakan. Peneliti berdiskusi tentang jalannya penelitian dengan KEP UAD sehingga menghasilkan kesepakatan dan dikeluarkannya Surat Persetujuan Etik No. 021903001 tertanggal 8 Maret 2019.

2.2.3 Mengumpulkan data rekam medis

Pengumpulan data rekam medis bulan Januari sampai Februari 2019 dengan diagnosa bedah ortopedi yang mendapatkan terapi antibiotik profilaksis dilakukan pada pertengahan bulan Maret 2019 selama 8 hari kerja.

2.2.4 Tabulasi data

Data yang terkumpul sesuai kriteria inklusi dan eksklusi ditabulasi berdasarkan nama, nomor RM, umur, berat badan, pekerjaan, tanggal masuk RS, tanggal keluar RM, diagnosa awal, diagnosa akhir, tes penunjang, alergi, infeksi lain, riwayat penyakit, antibiotik profilaksis pre dan post operasi (nama, dosis, rute dan aturan pakai), obat lain saat di RS, obat dibawa pulang, tanda vital pre dan post operasi, data pembedahan (tanggal, lama, jenis, klasifikasi), tanda klinis, dan pemeriksaan laboratorium. Data yang diperoleh, dikelompokkan sesuai kebutuhan penelitian berdasarkan antibiotik dan obat lain yang diberikan saat rawat inap di RS baik tunggal maupun kombinasi secara rinci termasuk dosis, rute, cara pemberian. Proses bedah ortopedi dikelompokkan untuk mendukung data pemberian obat.

2.2.5 Analisa data

Analisa data DRPs meliputi tepat indikasi obat, tepat obat yang diberikan, tepat waktu pemberian, tepat rute pemberian, tepat dosis dengan metode deskriptif analitik dimana hasil berupa persentase kejadian ketepatan obat dari tiap DRPs tersebut.

$$\text{Ketepatan} = \frac{\text{Jumlah kasus tepat (1)}}{\text{Total kasus (59 subjek penelitian)}} \times 100\%$$

Keterangan:

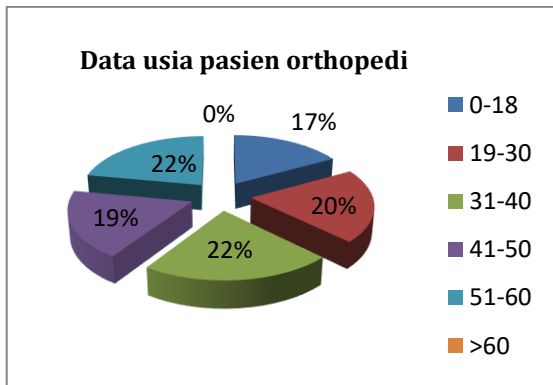
(1) tepat indikasi, tepat obat, tepat waktu pemberian obat, tepat rute dan tepat dosis obat

Analisis data potensial interaksi obat dengan metode deskriptif analitik berdasarkan literatur terkait dan panduan pada *Drug Information Handbook (DIH)*, *AHFS Clinical Drug Information* serta *Stockley's Drug Interaction* untuk mengetahui pola penggunaan dan potensial permasalahan pemberian obat yang terjadi. Analisa angka kejadian potensi interaksi disajikan dalam bentuk persentase dengan rumus:

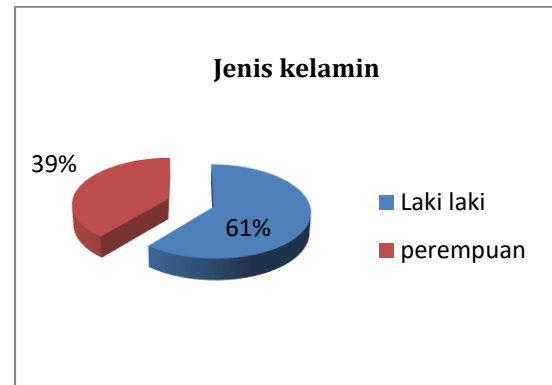
$$\text{Potensi Interaksi} = \frac{\text{Jumlah kasus interaksi yang terjadi}}{\text{Total kasus (59 subjek penelitian)}} \times 100\%$$

3. Hasil dan pembahasan

Penelitian dilakukan berdasarkan data rekam medis bulan Januari–Februari 2019 pasien bedah ortopedi di Rumah Sakit Pemerintah Yogyakarta dengan subjek penelitian 59 pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik pasien dikategorikan menurut usia, jenis kelamin, lama tinggal di Rumah Sakit, jenis tindakan, lama tindakan dan lama tinggal di Rumah sakit. Diagram distribusi data usia pasien terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Distribusi Data Usia Pasien

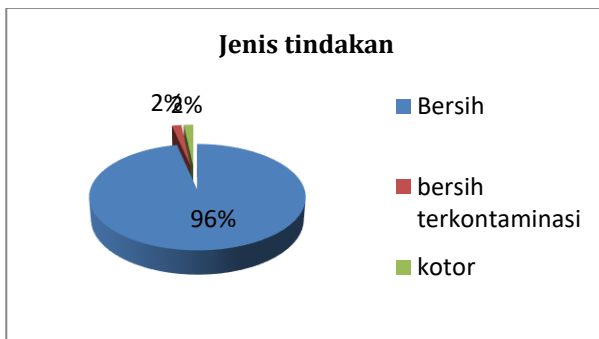


Gambar 2. Distribusi jenis kelamin

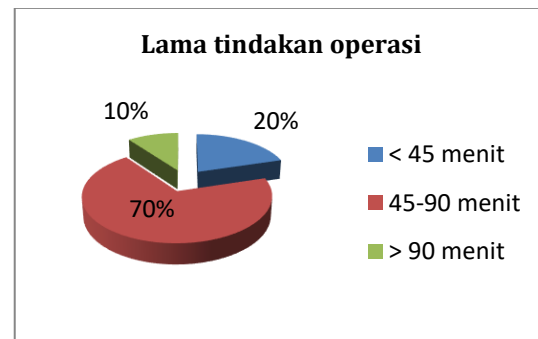
Data penelitian menunjukkan bahwa rentang usia 31-40 tahun dan usia 51-60 tahun adalah usia terbanyak kejadian bedah ortopedi yaitu 22%. Berbeda dengan penelitian Heryanto dkk yang menyatakan fraktur lebih sering terjadi pada laki-laki usia di bawah 45 tahun karena kesalahan olahraga, pekerjaan, atau luka akibat kecelakaan kendaraan bermotor, sedangkan wanita usia lanjut mengalami fraktur disebabkan karena meningkatnya insiden osteoporosis yang terkait dengan perubahan hormon pada menopause (Heryanto *et al.*, 2013). Faktor risiko utama jatuh adalah usia. Tingkat risiko jatuh dapat dipengaruhi oleh perubahan fisik, sensorik, dan kognitif yang

terkait dengan penuaan (WHO, 2021). Data penelitian tentang distribusi jenis kelamin terlihat pada Gambar 2. Terlihat laki laki lebih banyak mengalami tindakan bedah ortopedi dibanding perempuan.

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa 96% tindakan bedah ortopedi dilakukan secara bersih. Operasi dikatakan bersih jika tidak ditemui peradangan dan tidak ada perlakuan pada saluran pernapasan, saluran pencernaan atau genitourinari serta juga tidak ada jeda dalam teknik ruang operasi aseptik (Healthcare-Improvement-Scotland, 2014; Crader & Varacallo, 2021). Operasi elektif bersih, bersih terkontaminasi, dan terkontaminasi disarankan menggunakan antibiotik profilaksis untuk mengurangi kejadian ILO. Distribusi jenis tindakan operasi terlihat pada Gambar 3. Lama tindakan pembedahan secara positif terkait dengan risiko infeksi luka dan risiko ini merupakan tambahan dari klasifikasi pembedahan (Healthcare-Improvement-Scotland, 2014). Lama tindakan operasi dalam penelitian ini paling banyak (70%) antara 45-90 menit. Distribusi lama tindakan pembedahan terlihat pada Gambar 4.

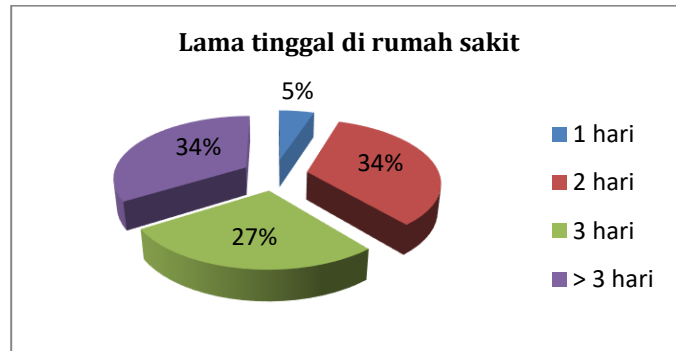


Gambar 3. Distribusi Jenis tindakan bedah



Gambar 4. Distribusi Lama tindakan operasi

Salah satu faktor risiko terjadinya ILO adalah lama tinggal di Rumah Sakit. Dalam penelitian ini ada 34% pasien bedah ortopedi yang di rawat inap lebih dari 3 hari. Pemberian antibiotik profilaksis untuk bedah berpotensi mempersingkat masa inap di rumah sakit, walaupun bukti untuk manfaat tersebut masih terbatas (Jaeger *et al.*, 2006). Secara jelas distribusi lama tinggal pasien paska bedah ortopedi di rumah sakit terlihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Distribusi lama tinggal di RS paska bedah ortopedi

Penggunaan antibiotik profilaksis dalam bedah ortopedi efektif dalam mengurangi infeksi lokasi bedah pada artroplasti pinggul dan lutut, bedah tulang belakang, dan reduksi terbuka serta fiksasi internal fraktur. Untuk memaksimalkan efek menguntungkan dari antibiotik profilaksis dan meminimalkan efek samping, agen antimikroba yang tepat harus dipilih, obat harus diberikan sebelum insisi, dan durasi pemberian tidak boleh melebihi 24 jam (Prokuski, 2008). Penggunaan antibiotik profilaksis dalam penelitian ini tergolong profilaksis primer yang mengacu pada pencegahan infeksi awal, sedang profilaksis sekunder mengacu pada pencegahan kekambuhan kembali infeksi yang sudah ada sebelumnya (Bratzler *et al.*, 2013a). Risiko pemberian antibiotik profilaksis bedah terutama terkait dengan konsekuensi dari penggunaan antibiotik yang tidak rasional, yaitu peningkatan prevalensi resistensi antibiotik dan efek samping seperti diare terkait antibiotik dengan atau tanpa superinfeksi menyebabkan kerugian bagi pasien (Jaeger *et al.*, 2006). Pengobatan rasional adalah pengobatan pada pasien dengan terapi obat yang sesuai kebutuhan dalam periode waktu yang tepat dan dengan harga yang paling murah (Kemenkes-RI, 2011). Data yang diamati dalam penelitian ini adalah DRPs berupa ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan rute, ketepatan waktu pemberian, ketepatan dosis dan potensi interaksi obat.

3.1 Antibiotik profilaksis

3.1.1 Tepat indikasi

Tepat indikasi adalah ketepatan pemilihan obat oleh tenaga medis berdasarkan diagnosa pertama kali yang ditegakkan mengacu pada keluhan dan hasil laboratorium. Semua pemberian antibiotik diindikasikan untuk mencegah infeksi awal bedah ortopedik. Indikasi penggunaan antibiotik untuk profilaksis bedah lebih disarankan pada operasi bersih dan bersih terkontaminasi. Sensitivitas dan pola bakteri patogen terbanyak pada kasus tertentu merupakan dasar pemilihan antibiotik profilaksis yang digunakan (Zunnita *et al.*, 2018). Konsentrasi dalam plasma antibiotik profilaksis pada bedah ortopedi disarankan diatas kadar hambat minimum, sehingga pemberian

harus dilakukan sebelum insisi dan sebelum terjadi infeksi. Dua jam pertama setelah insisi atau sebelum keberadaan kontaminan adalah periode terpenting konsentrasi antibiotik dalam darah yang harus dikelola, sehingga pemberian antibiotik profilaksis di sarankan 1 jam sebelum insisi (Bryson et al., 2016). Antibiotik profilaksis pre pembedahan diberikan hanya pada 14 (23,72%) pasien dan 76,27% pasien tidak menerima antibiotik. Semua pasien (100%) menerima antibiotik pasca pembedahan. Panduan terapi *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP) yang menyatakan bedah ortopedi dengan tindakan operasi bersih melibatkan tangan, lutut atau kaki dan tidak melibatkan implantasi atau material asing tidak disarankan penggunaan antibiotik profilaksis (Bratzler et al., 2013b).

Ketepatan indikasi untuk obat lain yang diberikan setelah antibiotik profilaksis seperti pemberian ketorolac sebagai analgetik bedah dan ranitidin untuk mencegah iritasi akibat penggunaan ketorolac sudah tepat tepat. Ketorolac dosis tunggal yang diberikan secara sistemik efektif mengurangi nyeri paska pembedahan (Bryson et al., 2016).

3.1.2 Tepat jenis obat

Sefalosporin generasi I dan II adalah antibiotik yang disarankan untuk profilaksis, sedangkan penggunaan sefalosporin generasi III dan IV tidak dianjurkan (Zunnita et al., 2018). Pemilihan antibiotik profilaksis lebih disarankan pada antibiotik yang mempunyai spektrum sempit karena dapat mengurangi risiko resistensi bakteri, pemilihan antibiotik dengan toksisitas rendah, tidak menimbulkan reaksi merugikan atau interaksi dengan obat anestesi, bersifat bakterisidal dan harga terjangkau (Zunnita et al., 2018). Pemilihan obat yang tepat dan mempunyai efek terapi terbaik sesuai dengan spektrum penyakit pasien dapat dilakukan setelah diagnosis ditegakkan dengan benar (Kemenkes-RI, 2011). Pada penelitian ini, semua pasien mendapatkan cefotaxim (sefalosporin generasi III) untuk profilaksis bedah. Berbeda dengan penelitian lain, Sefalosporin generasi 2 dan 3 (cefuroxime dan ceftriaxon) banyak digunakan pada profilaksis antibiotik (Narsaria & Singh, 2017). Pemberian antibiotik profilaksis pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Penggunaan antibiotik profilaksis bedah ortopedi

Obat	Pre pembedahan n=59		Paska Pembedahan n=59	
	Frekuensi	Persentase (%)	Frekuensi	Persentase (%)
Cefotaksim 2 x 1g inj.	14	23,72	59	100
Tanpa antibiotik	45	76,27	0	0

Pada operasi tulang belakang dengan atau tanpa instrumen, operasi patah tulang pinggang, implantasi perangkat internal (seperti kuku), pergantian sendi antibiotik yang direkomendasikan

adalah cefazolin (Bratzler *et al.*, 2013b). Pemberian cefotaxim pada bedah meskipun bukan obat pilihan untuk profilaksis, tetap harus diberikan sebelum pembedahan untuk meyakinkan kekuatan cefotaxim pada jaringan dan saat pembedahan (AHFS, 2011). Pada penelitian ini ada 76,27% tidak diberikan profilaksis preoperasi. Penelitian tentang penetrasi cefotaxim secara difusi pasif ke tulang masih jarang. Hamdan dkk (2019) melakukan penelitian pada 26 pasien yang diberi 1g cefotaxim IV, Cefotaxim diekstrak dari nukleus pulposus dan serum kemudian dianalisis kadarnya dengan HPLC memberi hasil bahwa konsentrasi cefotaxim pada 16 sampel dibawah hambatan minimum konsentrasi melawan *staphylococcus aureus*, dan terjadi pelonjakan konsentrasi pada jam ke-3 setelah pemberian sehingga cefotaxim perlu diberikan 2 jam sebelum tindakan dan pemberian dosis berulang segera sebelum operasi untuk menjaga konsentrasi serum tetap tinggi (Hamdan *et al.*, 2019). Organisme yang paling umum menyebabkan infeksi adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* negatif koagulase dan basil gram negatif (Narsaria & Singh, 2017). Cefotaxim aktif melawan banyak organisme gram negatif dan anaerob yang lebih sering menyebabkan infeksi nosokomial. cefotaxim dosis tunggal, 1 g atau 2 g yang diberikan 30 menit sebelum operasi, telah terbukti efektif sebagai profilaksis untuk infeksi setelah prosedur pembedahan. Cefotaxim dosis tunggal lebih efektif daripada dosis ganda ($p < 0,01$) (Gentry, 1990). Dengan demikian, pada penelitian ini, penggunaan cefotaxim sebagai profilaksis bedah sudah tepat dengan persentase 100% meskipun bukan sebagai pilihan pertama. Begitu juga obat yang diberikan bersamaan dengan profilaksis sudah tepat yaitu ranitidin berfungsi untuk meminimalisir efek samping pemberian ketorolac dibanding *H2-blocker* lain. Pemberian ketorolac sebagai analgetik mempertimbangkan harga yang terjangkau, walaupun potensi efek samping perdarahan GI sangat potensial jika tanpa ranitidin.

3.1.3 Tepat waktu pemberian

Cefotaxim digunakan untuk profilaksis perioperatif pada bedah terkontaminasi atau potensial terkontaminasi harus dipastikan bahwa pasien menerimanya secara intravena atau intramuscular 30 hingga 90 menit sebelum tindakan bedah (AHFS, 2011). Pendapat lain, pemberian awal profilaksis antibiotik disarankan 60 menit sebelum pembedahan (Backes *et al.*, 2017). Pada penelitian ini, hanya 23,73% pasien yang menerima cefotaxim pre pembedahan, namun waktu pemberian secara detail tidak terdokumentasi dalam rekam medis. Pedoman Pengendalian Infeksi Pusat Pengendalian Penyakit CDC merekomendasikan bahwa antibiotik harus diberikan kembali jika durasi operasi diperkirakan melebihi waktu (Narsaria & Singh, 2017). Waktu paruh cefotaxim

pada pasien dewasa dengan fungsi ginjal baik adalah 0,9-1,7 jam. Pemberian dosis berulang direkomendasikan 3 jam setelah pemberian cefotaxim awal (Bratzler *et al.*, 2013b).

3.1.4 Tepat rute pemberian obat

Rute pemberian profilaksis cefotaxim 100% tepat secara intravena. Rute pemberian obat lain sudah tepat sesuai dengan kebutuhan pasien. Data rute pemberian obat lain terlihat pada Tabel 3.

3.1.5 Tepat dosis

Dosis lazim cefotaxim sebagai antibiotik profilaksis pada kasus bedah secara umum adalah 1g untuk dewasa tetapi pada kasus pasien obesitas bisa ditingkatkan hingga 2 g. Dosis pada Pediatri 50mg/kg tetapi tidak boleh melebihi dosis dewasa (Bratzler *et al.*, 2013b). Pemberian dosis cefotaxim profilaksis pre pembedahan dalam penelitian ini 1g x 2 pada 14 pasien (23,73%) tanpa memperhatikan status obesitas pasien. Menurut literatur pemberian cefotaksim profilaksis pre pembedahan direkomendasikan dosis 1g dan pemberian dosis berulang 3x setelah dosis pertama pre pembedahan (Bratzler *et al.*, 2013b). Ada 14 pasien (23,73%) mendapatkan 2g sebelum pembedahan sehingga dosis tepat. Beberapa penelitian menyatakan pemberian antibiotik profilaksis pada berat badan lebih dari 60 kg maksimal 2 gram, tetapi hanya berdasarkan para ahli dan data farmakokinetik, sedangkan bukti yang berkualitas baik tidak ada (Backes *et al.*, 2017). Bukti dalam literatur medis tidak dapat menunjukkan manfaat tambahan antibiotik paska pembedahan lebih baik dibanding profilaksis pra pembedahan. Pemberian dosis yang berlebih tidak membawa manfaat pada durasi efikasi antibiotik, biaya perawatan kesehatan, dan efek eradikasi flora mikroba pasien (Lundine *et al.*, 2010). Dari data tersebut dapat disimpulkan ada 23,73% pasien yang menerima profilaksis per pembedahan dan 100 % mendapatkan dosis tepat untuk paska pembedahan.

Paska pemberian antibiotik profilaksis pasien mendapatkan terapi farmakologi untuk mengelola gejala yang timbul seperti nyeri paska bedah, efek samping pemberian anestesi bedah dan gejala lain yang menyertainya. Ketepatan penggunaan obat selain antibiotik profilaksis dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Penggunaan obat selain antibiotik profilaksis

Nama Obat	Indikasi	Rute pemberian	Dosis pemberian	Keterangan
Ketorolac	Analgetik	iv	30 mg (3x1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis lazim 30 - 120mg/hari, rute iv 2. Dosis pemberian sesuai 3. Diberikan pada seluruh pasien (59 pasien)
Ranitidin	Mencegah iritasi ketorolac yang menyebabkan pendarahan GI	iv	50 mg (3x1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis lazim 150mg (2x1) atau 300mg 2. Dosis pemberian belum sesuai (dosis kurang) 3. Diberikan pada seluruh pasien (59 pasien)
Na diklofenak	Analgetik	po	50 mg (3x1)	Dosis pemberian sesuai
Metoklorpamid	Antiemetik pasca pembedahan	iv	10 mg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis lazim 10mg secara iv/im pasca pembedahan 2. Hanya 1 pasien, kondisi khusus 3. Dosis pemberian sesuai
Metilprednisolon combivent (Ipratropium Br dosis 0,52 mg, Salbutamol sulphate dosis 3,01mg) flexotide Fluticasone propionate 0,5 mg/ 2 mL)	Antiasma	iv nebul	125 mg 1 vial	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis metilprednisolon untuk asma akut 125 mg 2. Dosis untuk nebul menyesuaikan kondisi pasien 3. Hanya 1 pasien, kondisi khusus
Sitokolin	Neuroprotection	po	500 mg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis lazim sitokolin 500-2000 mg /hari 2. Dosis pemberian sesuai
Mekobalamin	Neuroprotection	po	500mcg (2x1)	Dosis mekobalamin 500mcg -1500mcg/hari
Piracetam	Nootropik	iv	2 g (3x1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis lazim 1g 3x sehari 2. Dosis pemberian belum sesuai (dosis berlebih) 3. Hanya 1 pasien

Pemberian ranitidin sebagai profilaksis iritasi ketorolac diberikan dibawah dosis lazim. Dosis lazim ranitidin 300mg/ hari dalam dosis tunggal maupun terbagi 2, berarti 100 % pasien mengalami dosis kurang untuk ranitidin. Dosis metilprednisolon untuk asma akut 125mg, sesuai dengan penelitian Emerman dan Cydulka (1995) menyatakan bahwa pemberian metilprednisolon dosis 125mg dibandingkan 40mg dan 20 mg jauh memberikan perbaikan yang cepat di hari pertama.

3.1.6 Potensi interaksi obat

Potensi interaksi obat lain yang diberikan bersama antibiotik profilaksis saat rawat inap berdasarkan buku *Drug Interaction Fact* (Tatro, 2012), *Stockly's Drug Interaction* (Stockly, 2008), *Drug Interaction Handbook* (Lacy et al., 2009), *AHFS Drug Information* (Lacy et al., 2009) terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Potensial interaksi obat pada pasien bedah ortopedi

Interaksi Obat	Drug Interaction Facts	Stockly	DIH	AHFS	Jumlah (N)	Persentase (%)
Ketorolac-Ranitidin	Signifikansi =5 Onset= tertunda Keparahan= minor Efek terapeutik NSAIDs mungkin berubah	<i>H2 Blocker</i> melindungi mukosa GI dari efek iritasi NSAIDs			59	100
Ketorolac (NSAID) + Na diklofenak (NSAID)		Meningkatkan ESO berupa pendarahan GI parah		Meningkatkan ESO pendarahan GI	3	5,08
Diklofenak (NSAID) + Ranitidin		Farmakokinetik diklofenak tidak terpengaruh dengan ranitidin dan sebaliknya			3	5,08
NSAID (ketorolac) + ACEI (kaptopril)		Kombinasi NSAID dan ACEI mungkin meningkatkan resiko kerusakan renal, jarang menimbulkan hiperkalemia	Kombinasi dari NSAID dan ACEI inhibitor dapat meningkatkan resiko gangguan ginjal dan hiperkalemia	Meningkatkan resiko kerusakan ginjal pada pasien hipovolemia	1	1,69

Interaksi Obat	Drug Interaction Facts	Stockly	DIH	AHFS	Jumlah (N)	Persentase (%)
NSAID (ketorolac) + bisoprolol			ia ketorolac menurunkan efek antihipertensi bisoprolol		1	1,69
Bisoprolol (B-blocker) + Kalsium			Absorbsi B-blocker menurun dengan adanya kalsium		1	1,69
Kalsium + Vitamin C					1	1,69
Paracetamol + Ranitidin				Ranitidin menghambat metabolisme paracetamol	2	3,39

Penggunaan ketorolac sebagai pereda nyeri direkomendasikan tidak lebih dari 5 hari dengan dosis 30-120mg/hari. Efek samping penggunaan ketorolac adalah perdarahan gastrointestinal (GI), sehingga harus dimonitor penggunaannya. Mekanisme kerja ketorolac menghambat sintesis prostaglandin dengan menurunkan aktifitas enzim *cyclooxygenase* yang menyebabkan penurunan prekursor prostaglandin (Vacha *et al.*, 2015). Golongan *H2-blocker* melindungi mukosa GI terhadap efek iritasi yang disebabkan NSAID, sehingga penggunaan bersama sangat menguntungkan (Lacy *et al.*, 2009). Ada 5 kasus (8,4%) pemberian NSAID lebih dari 1 macam, interaksi ini sangat merugikan karena dapat meningkatkan efek samping berupa perdarahan GI. Resiko penggunaan NSAID oral dapat direduksi dengan hanya menggunakan 1 jenis NSAID saja (Stockly, 2008). Ditemukan 1 kasus (1,69%) penggunaan vitamin C dengan kalsium. Penggunaan vitamin C dikombinasi dengan kalsium, akan meningkatkan absorpsi kalsium pada usus (Morcos *et al.*, 1976). Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak dapat mengamati langsung kejadian interaksi pada pasien karena penelitian dilaksanakan secara retrospektif, sehingga perlu dilakukan penelitian secara prospektif untuk menganalisa penggunaan antibiotik profilaksis.

4. Kesimpulan

Data DRPs menunjukkan semua pasien mendapat terapi rasional berupa tepat indikasi, tepat jenis obat, tepat rute pemberian dan dosis pemberian untuk profilaksis antibiotik pre maupun paska pembedahan. Waktu pemberian antibiotik profilaksis secara detail tidak ada data. Pemberian obat selain antibiotik profilaksis pada semua terapi ranitidin menunjukkan dosis kurang dan 1,69% terapi piracetam dosis berlebih. Potensial interaksi yang terjadi meliputi ketorolak-ranitidin, NSAID dengan NSADI lain, NSAID – ranitidin, NSADI- ACEI, NSAID-bisoprolol, bisoprolol-kalsium, kalsium-vitamin C dan paracetamol-ranitidin.

Ucapan terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kemenristekdikti atas dana hibah penelitian tahun 2019 dalam skema penelitian dosen pemula serta semua teman yang membantu dan mendukung penelitian ini.

Daftar pustaka

- AHFS. (2011). *AHFS Drug Information*. (gerald K. McEvory ed.): American Society of Health System Pharmacist.
- Asrawal, A., Summary, R., Hasan, D., & Daniel, D. (2019). Faktor risiko terjadinya infeksi daerah operasi pada pasien bedah orthopedi di RSUP Fatmawati periode Juli-Oktober 2018. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6, 104. doi:10.25077/jsfk.6.2.104-112.2019
- Backes, M., Dingemans, S. A., Dijkgraaf, M. G. W., van den Berg, H. R., van Dijkman, B., Hoogendoorn, J. M., Joose, P., Ritchie, E. D., Roerdink, W. H., Schots, J. P. M., Sosef, N. L., Spijkerman, I. J. B., Twigt, B. A., van der Veen, A. H., van Veen, R. N., Vermeulen, J., Vos, D. I., Winkelhagen, J., Goslings, J. C., & Schepers, T. (2017). Effect of antibiotic prophylaxis on surgical site infections following removal of orthopedic implants used for treatment of foot, ankle, and lower leg fractures: A randomized clinical trial. *Jama*, 318(24), 2438-2445. doi:10.1001/jama.2017.19343
- Bratzler, D. W., Dellinger, E. P., Olsen, K. M., Perl, T. M., Auwaerter, P. G., Bolon, M. K., Fish, D. N., Napolitano, L. M., Sawyer, R. G., Slain, D., Steinberg, J. P., & Weinstein, R. A. (2013a). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*, 14(1), 73-156. doi:10.1089/sur.2013.9999
- Bratzler, D. W., Dellinger, E. P., Olsen, K. M., Perl, T. M., Auwaerter, P. G., Bolon, M. K., Fish, D. N., Napolitano, L. M., Sawyer, R. G., Slain, D., Steinberg, J. P., & Weinstein, R. A. (2013b). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *In ASHP Therapeutic Guidelines*, 14 (1), 73–156. doi:https://doi.org/10.1089/sur.2013.9999

- Bryson, D. J., Morris, D. L., Shivji, F. S., Rollins, K. R., Snape, S., & Ollivere, B. J. (2016). Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery: difficult decisions in an era of evolving antibiotic resistance. *Bone Joint J*, 98-b(8), 1014-1019. doi:10.1302/0301-620x.98b8.37359
- Crader, M. F., & Varacallo, M. (2021). Preoperative antibiotic prophylaxis. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.
- Davat, M., Wuarin, L., Stafylakis, D., Abbas, M., Harbarth, S., Hannouche, D., & Uçkay, I. (2018). Should antibiotic prophylaxis before orthopedic implant surgery depend on the duration of pre-surgical hospital stay? *Antimicrob Resist Infect Control*, 7, 131. doi:10.1186/s13756-018-0421-2
- Dhammi, I. K., Ul Haq, R., & Kumar, S. (2015). Prophylactic antibiotics in orthopedic surgery: Controversial issues in its use. *Indian J Orthop*, 49(4), 373-376. doi:10.4103/0019-5413.159556
- Dinata, P. A. W. (2018). *Evaluation rasionalitas penggunaan antibiotik profilaksis pada pasien bedah tulang fraktur terbuka ekstremitas bawah di Rumah Sakit Orthopedi Prof.Dr Soeharso Surakarta tahun 2017* (Bachelor). Universitas Muhammadiyah Surakarta, Retrieved from <http://eprints.ums.ac.id/id/eprint/65405>
- Emerman, C. L., & Cydulka, R. K. (1995). A randomized comparison of 100-mg vs 500-mg dose of methylprednisolone in the treatment of acute asthma. *Chest* 107(6), 1559–1563. doi:https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1559
- Gentry, L. O. (1990). Cefotaxime and prophylaxis. New approaches with a proven agent *The American Journal of Medicine*, 88(4), S32–S37. doi:https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90325-8
- Hamdan, T. A., hashim, M. S., Haddad, N. S., & Jawad, A. M. (2019). Penetration of cefotaxime into intervertebral discs removed from patients undergoing discectomy. *Basrah Journal of Surgery*, 25(1), 3-9. doi:10.33762/bsurg.2031.162890
- Healthcare-Improvement-Scotland. (2014). *SIGN 104. Antibiotic prophylaxis in surgery (Issue July 2008)*. Retrieved from <http://www.sign.ac.uk>
- Heryanto, R., Rakhmat, A., & Ismail, I. (2013). Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya infeksi pada pasien fraktur terbuka di Ruang Bedah Lontar 2 Orthopedoi RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makasar. *Scientific Journal of Health Diagnosis*, 2(4), 1–9.
- Jaeger, M., Maier, D., Kern, W. V., & Südkamp, N. P. (2006). Antibiotics in trauma and orthopedic surgery—a primer of evidence-based recommendations. *Injury, Int J. Care Injured* 37, S74–S80. doi: <https://doi.org/10.1016/J.INJURY.2006.04.012>
- Jamal, I., Amin, F., Jamal, A., & Saeed, A. (2015). Pharmacist's interventions in reducing the incidences of drug related problems in any practice setting. *International Current Pharmaceutical Journal*, 4. doi:10.3329/icpj.v4i2.21483
- Kemenkes-RI. (2011). *Modul penggunaan obat rasional*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes-RI. (2013). *Riset kesehatan dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. Retrieved from <https://doi.org/1>
- Lacy, C. F., Armstrong, L. L., & Goldman, M. P. (2009). *Drug Information Handbook* (17 ed.): Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.

- Lundine, K. M., Nelson, S., Buckley, R., Putnis, S., & Duffy, P. J. (2010). Adherence to perioperative antibiotic prophylaxis among orthopedic trauma patients. *Can J Surg*, 53(6), 367-372.
- Marsaoly, S. F. A. (2016). *Infeksi luka post operasi pada pasien post operasi di Bangsal Bedah RS PKU Muhammadiyah Bantul*. (Bachelor). Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta.
- Mil, J. W. F. v., Horvat, N., & Westerlund, T. (2019). *PCNE Classification for Drug related problems V9.00*, 1-10.
- Morcos, S. R., El-Shobaki, F. A., El-Hawary, Z., & Saleh, N. (1976). Effect of vitamin C and carotene on the absorption of calcium from the intestine. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 15(4), 387-390. doi:10.1007/BF02020506
- Narsaria, N., & Singh, A. (2017). Role of prophylactic antibiotics in orthopaedics: current concepts. *EC Orthopaedics*, 7(1), 1-2.
- Prokuski, L. (2008). Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*, 16(5), 283-293. doi:10.5435/00124635-200805000-00007
- Radji, M., Aini, F., & Fauziyah, S. (2014). *Evaluation of antibiotic prophylaxis administration at the orthopedic surgery clinic of tertiary hospital in Jakarta, Indonesia: Asian Pac J Trop Dis*, 4(3), 190-3. doi: 10.1016/S2222-1808(14)60503-X.
- Saffanah, N. I. J. U. (2020). *Antibiogram kasus infeksi luka operasi pasca bedah orthopedi RSD Dr Soebandi Kabupaten Jember Periode januari-Desember 2019* (Bachelor). Universitas Jember, Jember. Retrieved from <http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/102067>
- Stockly, I. H. (2008). *Stockley's Drug Interaction*. In K. Baxter, S. Sweetman, M. Davies, C. R. Lee, R. McClarney, J. McGlashan, & P. S. Leger (Eds.) (8 ed. Vol. 8): Pharmaceutical Press.
- Tatro, D. S. (2012). *Drug Interaction Facts (L. R. Borgsdof, T. A. Golper, R. C. Hagemann, E. A. Hartshorn, & S. K. Habel (eds.); 6th ed.)*: Fact and Comparison.
- Vacha, M. E., Huang, W., & Mando-Vandrick, J. (2015). The role of subcutaneous ketorolac for pain management. *Hosp Pharm*, 50(2), 108-112. doi:10.1310/hpj5002-108
- WHO. (2021). Falls. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/falls>
- Yekti, Y. U. (2008). *Kajian penggunaan profilaksis dan evaluasi drug related problemnya pada bedah orthopedi kasus fraktur di Unit Bedah RS Panti Rapih Yogyakarta Periode Agustus-September 2007*. Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta. Retrieved from <http://repository.usd.ac.id/id/eprint/16851>
- Zunnita, O., Sumarny, R., & Kumalawati, J. (2018). Pengaruh antibiotik profilaksis terhadap kejadian infeksi luka operasi. *Fitofarmaka*, 8(1), 39-45.