

Jurnal Ilmiah
FARMASI

(Scientific Journal of Pharmacy)



| | | | | | |
|-----|-----------|-------|---------------------|------------------------------|---------------------|
| JIF | Vol. VIII | No. 2 | Halaman 65 - 140 | Yogyakarta Oktober - 2011 | ISSN 1693 - 8666 |
|-----|-----------|-------|---------------------|------------------------------|---------------------|

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

MITRA BESTARI

1. Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt
2. Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt
3. Prof. Dr. Sudibyo Martono, Apt
4. Dr. Tedjo Yuwono, Apt
5. Prof. Dr. Dachriyanus, Apt
6. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, MMedSc, PhD
7. Prof. Dr. Lukman Hakim M.Sc., Apt
8. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
9. Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt

DEWAN EDITOR

Ketua : Saepudin, M.Si., Apt
Sekretaris : Rochmy Istikharah, M.Sc., Apt.
Anggota : Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.Si., Apt
Okti R. Mafruhah, M.Sc., Apt
Dimas Adhi Pradana, M.Sc., Apt.
Fithria DA. Suryanegara, M.Sc., Apt.
Ari Wibowo, S.Farm., Apt
Arba Pramudita Ramadani, M.Sc., Apt.
Oktavia Indrati, S.Farm., Apt.

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

DAFTAR ISI

Susunan Redaksi

| | |
|-----------------------------|-----|
| Daftar Isi | i |
| Pengantar Dari Dewan Editor | iii |

Research

| | |
|---|----|
| Mikroenkapsulasi Kaptopril dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metoda Penguapan Pelarut Ade Arinia Rasyad, Deni Noviza, Muslim | 65 |
| Concentration of Diafiltrate in Local Green Tea (<i>Camellia sinensis</i>) with <i>Arraca yabukita</i> Grade Through Nanofiltration Membrane as Anti Stress Compound Agustine Susilowati, Aspiyanto | 75 |
| Perkembangan Penelitian Bentuk Sedjaan Obat dengan Zat Aktif Losartan Oktavia Indrati | 91 |

Clinical

| | |
|--|-----|
| Kesesuaian Pemilihan Obat pada Pasien Sirosis Hepatik Vitarani Dwi Ananda Ningrum, Laila Fitriyani | 97 |
| <i>Drug Related Problems</i> pada Penatalaksanaan Pasien Stroke di Instalasi Rawat Inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya Periode 1 September - 31 Oktober 2006 Bangunawati Rahajeng, Widyati, Zullies Ikawati | 115 |
| Tingkat Peresepan Antibiotik di Puskesmas Kabupaten Sleman Yogyakarta Selama Tahun 2004 – 2008 Saepudin | 133 |

Petunjuk Bagi Penulis

PENGANTAR DARI DEWAN EDITOR

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah Ta'ala yang telah menganugerahkan kesempatan dan kekuatan, sehingga Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF) Vol. 8 No. 2 tahun 2011 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat 6 (enam) artikel yang terdiri dari 3 (tiga) artikel pada kelompok *research* dan 3 (tiga) artikel pada kelompok *clinical*. Artikel-artikel pada kelompok *research* diantaranya mengetengahkan topik teknologi mikroenkapsulasi kaptopril, *review* perkembangan bentuk sediaan obat losartan, dan proses nanofiltrasi untuk memperoleh L-theanine dari teh hijau. Artikel yang disajikan pada kelompok *clinical* mengulas tentang topik kesesuaian pemilihan obat pada pasien sirosis hepatic, DRPs pada pasien stroke, dan tingkat peresepan antibiotik di puskesmas.

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 sangat kami nantikan. 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, Oktober 2011

Dewan Editor

MIKROENKAPSULASI KAPTOPRIL DENGAN PENYALUT ETIL SELULOSA MENGUNAKAN METODA PENGUAPAN PELARUT

Ade Arinia Rasyad*, Deni Noviza, Muslim

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang, Sumatera Selatan

*e-mail: adearinia@yahoo.co.id

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian untuk membuat suatu sediaan lepas lambat dengan cara mikroenkapsulasi menggunakan metoda penguapan pelarut. Bahan polimer yang digunakan untuk membentuk dinding mikrokapsul adalah etil selulosa dengan berbagai perbandingan (1:1; 1:1,25; 1:1,5). Sediaan mikrokapsul yang terbentuk dievaluasi dengan distribusi ukuran partikel, foto mikroskopis dan uji disolusi. Formula 3 mikrokapsul kaptopril dengan perbandingan 1:1,5 memberikan hasil yang baik. Uji disolusi mikrokapsul menggunakan metode II (metode dayung) dengan medium dapar posfat pH 6,8 memenuhi persyaratan untuk sediaan lepas lambat, yaitu dalam waktu 6 jam persentase obat terdisolusi sebesar 55,76 %.

Kata kunci: kaptopril, etilselulosa, mikroenkapsulasi, penguapan pelarut

ABSTRACT

The study of microencapsulation of captopril using evaporation solvent method with the variation comparison of ethyl cellulose as coating agent has been investigated. Polymer material used for forming microcapsule membrane is ethyl cellulose with comparisons (1:1; 1:1.25; 1:1.5). The formed microcapsule is evaluated by particle size distribution, microscopic photograph and dissolution test. The formula of microcapsule which captopril- ethyl cellulose in comparison 1:1,5 gives good results. Microcapsule dissolution test using method II (padding method) with medium of phosphat buffer pH 6.8 complies with slowly released medication whereby in 6 hours the medication will dissolve as much as 55.76 %.

Keywords: captopril, ethyl cellulose, microencapsulation, evaporation solvent

PENDAHULUAN

Kaptopril merupakan obat anti hipertensi yang bekerja sebagai ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) inhibitor yaitu sebagai penghambat enzim pengkonversi angiotensin sehingga cara mengurangi pembentukan angiotensin II. Bioavailabilitas dari kaptopril hidroklorida 60 - 65 % secara oral, serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni sekitar 2,2 jam. Dengan waktu paruh eliminasi yang cepat maka diperlukan pemberian secara berulang. Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien.

Bentuk sediaan dengan sistem pelepasan terkendali merupakan alternatif yang dapat digunakan untuk menjaga kadar terapi obat dalam darah dan meningkatkan kepatuhan pasien

(Ansel, 1999). Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat. Teknik penguapan pelarut merupakan salah satu teknik yang dapat diterapkan dalam pembuatan mikrokapsul (Benita, 1996).

Etil selulosa merupakan polimer yang tidak larut dalam air yang secara luas telah digunakan dalam bentuk sediaan lepas lambat dari obat yang larut dalam air (Wade dan Weller, 1994). Dalam penelitian ini etil selulosa digunakan sebagai pembentuk dinding mikrokapsul yang dapat menghambat pelepasan kaptopril. Etil selulosa bisa digunakan untuk sediaan oral, topikal dan pada makanan. Polimer ini bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan reaksi alergi (Wade, 1994). Efek penghambatan pelepasan kaptopril dari mikrokapsul di investigasi melalui uji dissolusi *in vitro*, dibandingkan dengan bentuk murni kaptopril.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Agustus sampai September 2008 di Laboratorium Farmasetika STIFI Bhakti Pertiwi, Laboratorium Formulasi Tablet dan Laboratorium Farmasi Fisika Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang, dan Laboratorium Kesehatan Daerah Palembang.

Alat yang digunakan adalah homogenizer (Stuart Scientific), neraca analitik (Mettler PM 200), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601), kertas saring, alat uji disolusi (Pharma Test), Mikroskop listrik (Meiji), dan alat-alat gelas lainnya.

Bahan yang digunakan adalah kaptopril (Kimia Farma), etil selulosa (Indo Farma), tween 80 (Bratachem), aseton (Bratachem), paraffin liquidum (Bratachem), n-heksana (Bratachem), aquadest (Bratachem), larutan dapar fosfat pH 6,8.

Pemeriksaan kemurnian kaptopril dan etil selulosa

Pemeriksaan bahan baku kaptopril dilakukan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV, yaitu meliputi pemeriksaan organoleptis, pemerian, kelarutan, titik lebur, susut pengeringan, sisa pemijaran, dan identifikasi. Pemeriksaan etil selulosa dilakukan dengan cara yang sesuai dengan *European Pharmacopoeia* dan *Handbook of Pharmaceutical Exipient* meliputi pemeriksaan organoleptis dan kelarutan.

Pembuatan mikrokapsul

Etilselulosa dilarutkan menggunakan aseton di dalam *beaker glass*. Kaptopril dimasukkan ke dalam paraffin cair yang mengandung 2 % tween 80 kemudian diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 700 rpm. Lalu ditambahkan larutan etilselulosa sedikit demi sedikit. Setelah 15 menit dimasukkan n-heksan. Pengadukan dilakukan sampai seluruh aseton dan n-heksan menguap. Mikrokapsul yang terbentuk dikumpulkan melalui dekantansi dan ditambahkan n-heksan untuk menghilangkan paraffin cair yang melekat sebanyak 3 kali. Kemudian disaring dan dikeringkan pada suhu 50°C.

Tabel 1. Formula mikrokapsul kaptopril

| No. | Komposisi | Formula (F) | | |
|-----|------------------------|-------------|------|------|
| | | F1 | F2 | F3 |
| 1. | Kaptopril (gram) | 2 | 2 | 2 |
| 2. | Etil selulosa (gram) | 2 | 2,5 | 3 |
| 3. | Aseton (ml) | 20 | 20 | 20 |
| 4. | Paraffin liquidum (ml) | 40 | 40 | 40 |
| 5. | Tween 80 (%) | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| 6. | N-Heksan | 13,3 | 13,3 | 13,3 |

Penentuan ukuran dan distribusi ukuran partikel mikrokapsul

Ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan mikroskop yang telah dikalibrasi. Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan diteteskan dengan paraffin cair kemudian ditutup dengan *coverglass*, dan diamati di bawah mikroskop pada ukuran tertentu sebanyak lebih kurang 500 partikel (Ansel, 1999; Voight, 1989).

Foto dengan mikroskop

Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan diteteskan paraffin cair kemudian ditutup dengan *coverglass* dan diletakkan di bawah mikroskop kemudian diatur sedemikian rupa sehingga didapat bentuk yang jelas kemudian difoto (Moechtar, 1990).

Penentuan panjang gelombang maksimum kaptopril pada larutan dapar posfat pH 6,8

Kaptopril ditimbang sebanyak 100 mg dimasukkan dalam labu ukur 100 ml dan dilarutkan dalam dapar posfat pH 6,8 sampai 100 ml. Larutan dipipet sebanyak 2,2 ml dimasukkan labu ukur 100 ml dan diencerkan dengan dapar posfat pH 6,8 sampai tanda batas. Serapan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200 - 400 nm sehingga didapat panjang gelombang maksimumnya.

Pembuatan kurva baku kaptopril dalam larutan dapar posfat pH 6,8

Kurva baku kaptopril dibuat menggunakan pelarut dapar posfat dengan konsentrasi 8, 11, 14, 17, 20 µg/ml. Kemudian masing-masing larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 201,4 nm. Berdasarkan nilai serapan yang didapat kemudian dibuat kurva baku antara serapan dan konsentrasi larutan kaptopril sehingga dari kurva tersebut didapatkan persamaan regresi dengan menggunakan program microsoft excel.

Penentuan uji disolusi secara in vitro

Uji disolusi dilakukan berdasarkan persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV. Penentuan disolusi dilakukan dengan metoda dayung, wadah diisi dengan air dan diatur suhunya $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kemudian labu diisi dengan medium disolusi dapar posfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Mikrokapsul sebanyak 300 mg ditimbang dan dimasukkan kedalam labu disolusi dan dibiarkan tenggelam ke dasar labu. Pendayung diputar pada kecepatan 50 rpm. Larutan dalam labu dipipet sebanyak 5 ml pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 240, dan 360. Kemudian dimasukan dalam labu ukur 25

ml dan dicukupkan volumenya dengan medium yang sama. Setiap pemipetan larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan volume yang sama pada saat pemipetan. Larutan yang telah dipipet diukur serapannya pada panjang gelombang 201,4 nm dengan spektrofotometer UV.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan bahan baku menunjukkan serbuk kaptopril yang digunakan memenuhi syarat Farmakope Indonesia edisi IV seperti terlihat pada Tabel 2, sedangkan etil selulosa yang digunakan memenuhi syarat *Handbook of Pharmaceutical Excipient* seperti terlihat pada Tabel 3.

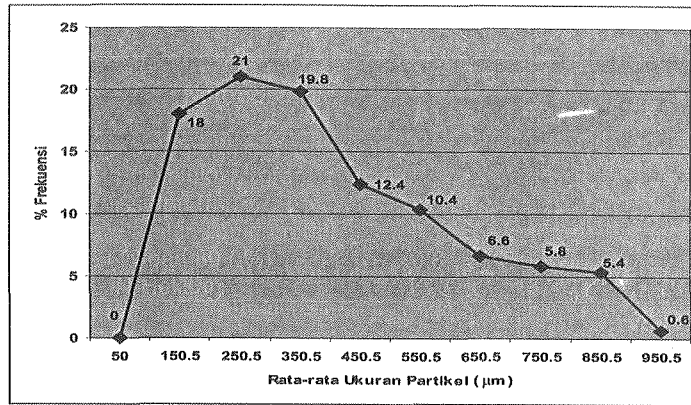
Tabel 2. Pemeriksaan serbuk kaptopril

| No | Pemeriksaan | Persyaratan FI edisi IV | Pengamatan |
|----|-------------------|--|---|
| 1. | Pemerian | Serbuk hablur putih atau hampir putih, berbau khas seperti sulfida | Serbuk kristal, warna hampir putih bau khas (seperti sulfida) |
| 2. | Identifikasi | Spektrum inframerah sesuai standar | Sesuai |
| 3. | Kelarutan | Mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol dan dalam kloroform | Sesuai |
| 4. | Jarak Lebur | Antara 104 ⁰ dan 110 ⁰ C | 104,8 ⁰ – 107,3 ⁰ C |
| 5. | Rotasi Jenis | Antara (-) 125 ⁰ dan (-) 134 ⁰ | (-) 128,37 ⁰ |
| 6. | Susut Pengeringan | Tidak lebih dari 1,0 % | 0,06 % |
| 7. | Sisa Pemijaran | Tidak lebih dari 0,2 % | 0,08 % |
| 8. | Logam Berat | Tidak lebih dari 30 bpj | Sesuai |
| 9. | Kadar | 97,5 % - 102,0 %, terhadap berat kering | 100,64 % |

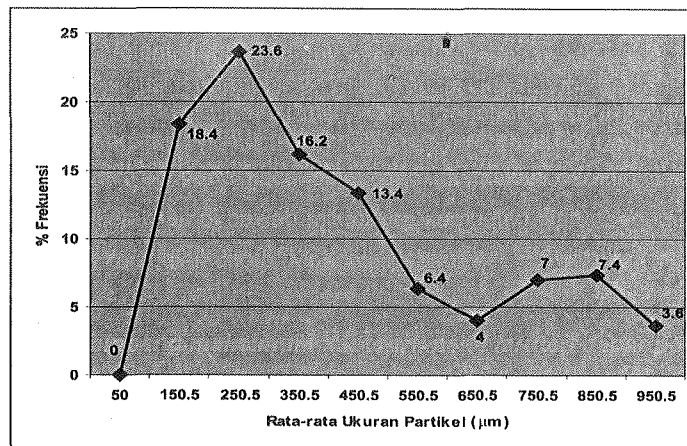
Tabel 3. Pemeriksaan serbuk etil selulosa

| Pemeriksaan | Persyaratan | Pengamatan |
|--------------|---------------------|------------------|
| 1. Pemerian | | |
| a. Bentuk | Serbuk atau Butiran | Butiran |
| b. Warna | Putih kekuningan | Putih kekuningan |
| c. Bau | Tidak berbau | Tidak berbau |
| 2. Kelarutan | | |
| a. Air | Tidak larut | Tidak larut |
| b. Etanol | Larut | Larut |
| c. Metanol | Larut | Larut |

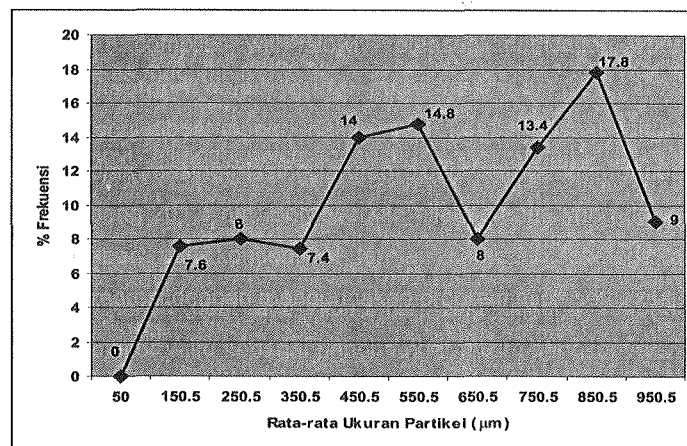
Pemeriksaan ukuran dan distribusi ukuran partikel mikrokapsul kaptopril memperlihatkan bahwa ukuran partikel mikrokapsul yang diperoleh terletak antara 150,5 – 950,5 μm , dimana ukuran partikel rata-rata F1, F2, dan F3 masing-masing adalah 400,3 μm , 414,9 μm , dan 591,5 μm .



Gambar 1. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul F1

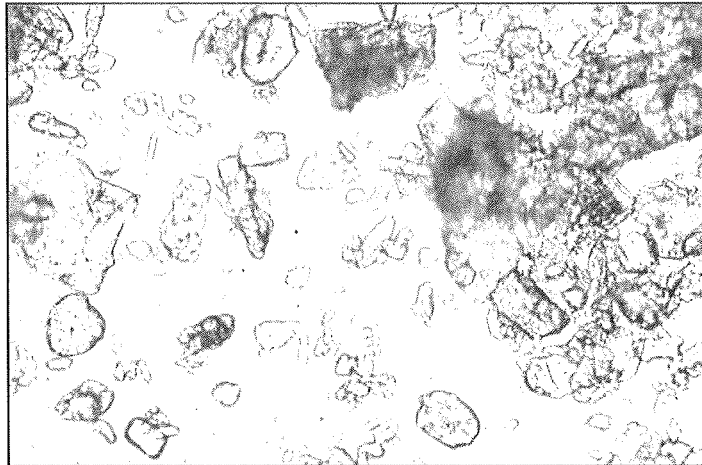


Gambar 2. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul F2

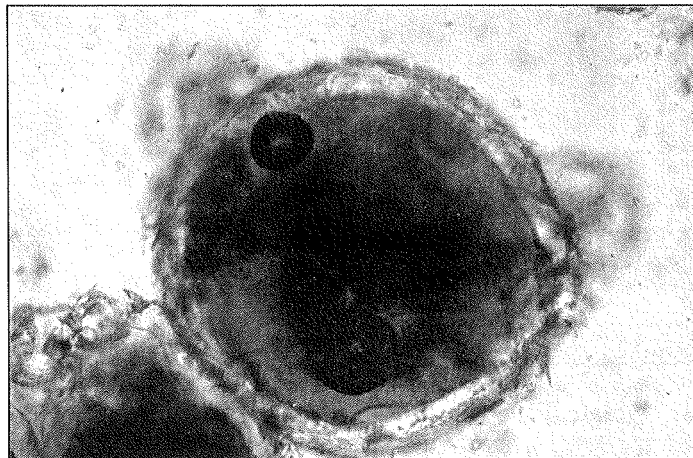


Gambar 3. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul F2

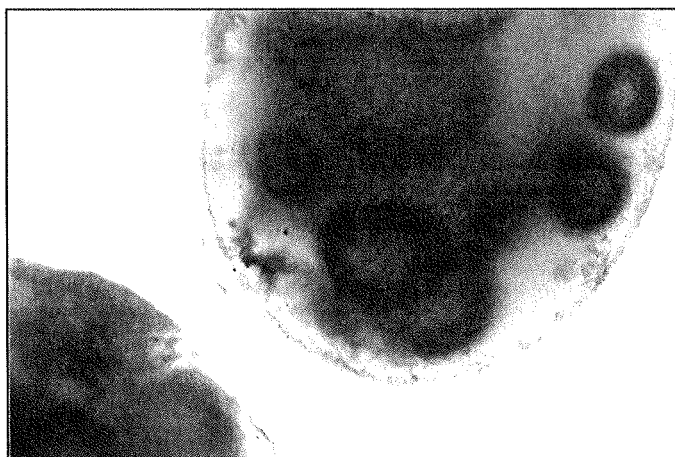
Pemeriksaan foto mikroskopis mikro kapsul memperlihatkan zat aktif kaptopril terbungkus oleh lapisan transparan penyalut dan di dalamnya terdapat zat aktif.



Gambar 4. Kristal serbuk kaptopril



Gambar 5. Bentuk mikrokapsul kaptopril F1 perbesaran 10x10



Gambar 6. Bentuk mikrokapsul kaptopril F2 perbesaran 10x10

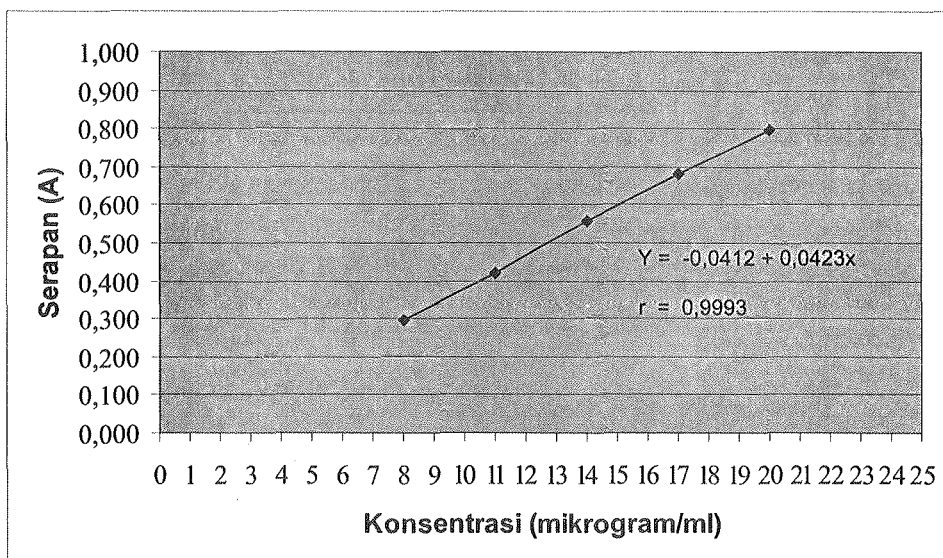


Gambar 7. Bentuk mikro kapsul kaptopril F3 perbesaran 10x10

Penentuan panjang gelombang maksimum kaptopril dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8 diperoleh panjang gelombang maksimum 201,4 nm. Persamaan kurva baku kaptopril dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 diperoleh $y = 0,0423x - 0,0412$, dengan $r = 0,9993$.

Tabel 4. Data serapan kaptopril dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8

| No. | Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) | Serapan |
|-----|----------------------------------|---------|
| 1. | 8 | 0,296 |
| 2. | 11 | 0,420 |
| 3. | 14 | 0,557 |
| 4. | 17 | 0,683 |
| 5. | 20 | 0,798 |



Gambar 8. Kurva baku kaptopril dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8

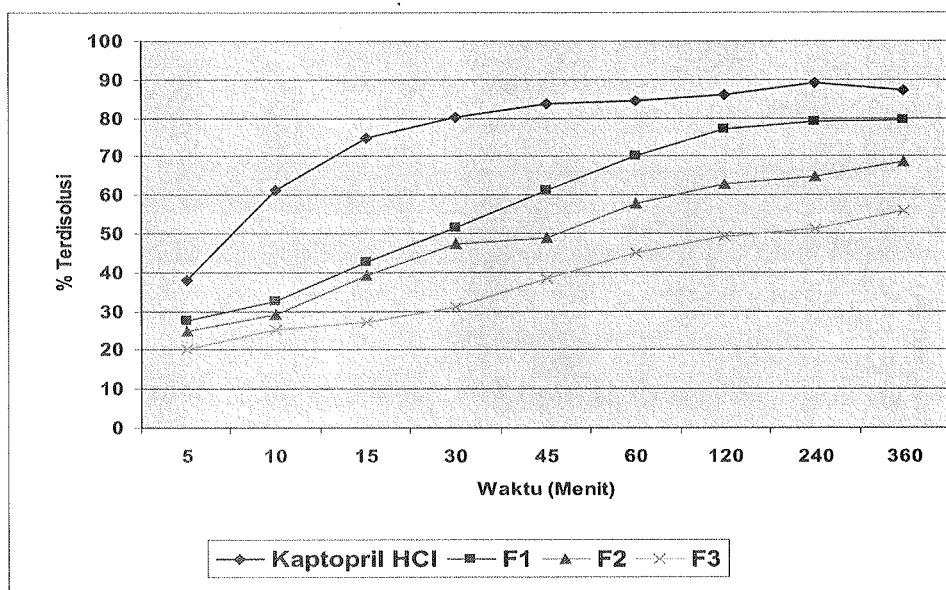
Berdasarkan uji disolusi yang dilakukan terhadap kaptopril murni dan mikro kapsul didapatkan bahwa antara mikro kapsul terdisolusi lebih lama dibandingkan kaptopril murni.

Tabel 5. Data serapan uji disolusi mikrokapsul kaptopril

| Menit- ke | Serapan Rata-Rata | | | |
|-----------|-------------------|-------|-------|-------|
| | Kaptopril | F I | F II | F III |
| 5 | 0,227 | 0,171 | 0,138 | 0,102 |
| 10 | 0,388 | 0,208 | 0,169 | 0,137 |
| 15 | 0,483 | 0,283 | 0,242 | 0,152 |
| 30 | 0,522 | 0,351 | 0,299 | 0,194 |
| 45 | 0,545 | 0,427 | 0,312 | 0,232 |
| 60 | 0,551 | 0,493 | 0,376 | 0,277 |
| 120 | 0,563 | 0,547 | 0,412 | 0,308 |
| 240 | 0,584 | 0,561 | 0,425 | 0,322 |
| 360 | 0,571 | 0,564 | 0,454 | 0,354 |

Tabel 6. Persentase obat terdisolusi

| Menit- ke | % Obat Terdisolusi | | | |
|-----------|--------------------|-------|-------|-------|
| | Kaptopril | F I | F II | F III |
| 5 | 38,04 | 27,55 | 24,76 | 20,10 |
| 10 | 61,09 | 32,66 | 29,18 | 25,12 |
| 15 | 74,69 | 42,47 | 39,29 | 27,26 |
| 30 | 80,29 | 51,39 | 47,23 | 30,92 |
| 45 | 83,59 | 61,36 | 48,93 | 38,52 |
| 60 | 84,46 | 70,02 | 57,92 | 44,88 |
| 120 | 86,16 | 77,11 | 62,95 | 49,12 |
| 240 | 89,15 | 78,98 | 64,77 | 51,25 |
| 360 | 87,23 | 79,45 | 68,65 | 55,76 |



Gambar 9. Profil disolusi mikrokapsul kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8

Mikrokapsul kaptopril dibuat dalam tiga variasi formula (F1, F2 dan F3), yang dibedakan dari jumlah etil selulosa. Perbandingan antara kaptopril dengan etil selulosa pada F1 adalah 1:1,

pada F2 adalah 1:1,25, dan pada F3 adalah 1 : 1,5. Variasi etil selulosa bertujuan untuk melihat pengaruh penambahan etil selulosa terhadap mikrokapsul yang dihasilkan.

Mikrokapsul kaptopril dibuat dengan metode penguapan pelarut, metode ini merupakan metode mikroenkapsulasi yang paling sederhana, mudah dalam pelaksanaannya dan waktunya lebih cepat dibandingkan dengan metode yang lain.

Pada pemeriksaan ukuran partikel F1, F2 dan F3 didapatkan hasil ukuran partikel rata-rata F1 adalah 400,3 μm , F2 adalah 414,9 μm sedangkan F3 adalah 591,5 μm . Ukuran partikel ditentukan dengan mikroskop yang telah dikalibrasi. Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan ditetaskan dengan paraffin cair kemudian ditutup dengan coverglass, dan diamati pada ukuran tertentu (sebanyak 500 partikel). Langkah selanjutnya kemudian dihitung rata-rata diameter panjangnya dengan menggunakan rumus :

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata diameter panjang F1} &= \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{200150}{500} \\ &= 400,3 \mu\text{m} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata diameter panjang F2} &= \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{207450}{500} \\ &= 414,9 \mu\text{m} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata diameter panjang F3} &= \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{295750}{500} \\ &= 591,5 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Keterangan: n = jumlah partikel
d = rata-rata ukuran partikel

Hasil tersebut menunjukkan semakin banyak jumlah etil selulosa yang digunakan semakin besar ukuran partikel rata-rata dari mikrokapsul, karena semakin tebal lapisan etil selulosa yang menyalut kaptopril.

Berdasarkan pemeriksaan ukuran partikel mikrokapsul kaptopril terlihat bahwa rentang ukurannya terletak antara 150,5 - 950,5 μm . Hal ini menjelaskan bahwa distribusi ukuran partikel mikrokapsul yang terbentuk masih dalam batas ukuran partikel mikrokapsul yang ditetapkan menurut literatur yaitu antara 1 - 5000 μm . Hasil pemeriksaan foto mikroskopis kristal kaptopril dan mikrokapsul sangat terlihat perbedaan bentuk kristal kaptopril murni dengan mikrokapsul. Dari foto mikrokapsul terlihat zat aktif kaptopril terbungkus oleh lapisan transparan penyalut yang di dalamnya terdapat zat aktif. Hal ini menunjukkan bahwa kaptopril membentuk mikrokapsul dengan penambahan etil selulosa.

Kaptopril dalam pelarut dapar fosfat memiliki panjang gelombang maksimum sebesar 201,4 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang dimana zat akan terabsorpsi secara maksimum. Penetapan kadar mikrokapsul kaptopril dilakukan pada panjang gelombang maksimum tersebut.

Untuk menentukan konsentrasi zat yang terdisolusi digunakan kurva baku. Kurva baku dibuat dari suatu seri konsentrasi larutan kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8. Hasil dari kurva kalibrasi didapatkan persamaan garis lurus $y = 0,0423x - 0,0412$ dengan $r = 0,9993$. Uji disolusi

dilakukan terhadap kaptopril murni dan mikrokapsul kaptopril, disini digunakan metode dayung, dengan medium disolusi dapar fosfat pH 6,8.

Hasil uji disolusi menunjukkan pelepasan zat aktif kaptopril dari masing masing formula mikrokapsul lebih lambat dibandingkan dengan serbuk kaptopril murni. Pada menit ke-360 F1 terdisolusi 79,45 %, F2 terdisolusi 68,65 %, F3 terdisolusi 55,76 %, sedangkan serbuk kaptopril telah terdisolusi 87,23 %. Disolusi yang paling lambat dihasilkan oleh mikrokapsul F3, hal tersebut menunjukkan adanya penambahan jumlah etil selulosa sebagai dinding mikrokapsul yang terlihat dari ukuran partikel rata-ratanya, akan menurunkan kecepatan pelepasan obat, akibat semakin tebalnya dinding mikrokapsul yang dihasilkan. Oleh karena itu waktu yang dibutuhkan untuk melepaskan obat akan menjadi lebih lama. Hal ini membuktikan bahwa kaptopril dapat dihambat pelepasannya dengan etil selulosa sebagai penyalut sehingga kaptopril bisa dibuat menjadi sediaan lepas lambat. Menurut analisis statistik didapatkan bahwa konsentrasi kaptopril yang terdisolusi antara serbuk kaptopril murni dengan mikrokapsul kaptopril berbeda secara signifikan, dan antara F1, F2 dan F3 juga berbeda secara signifikan.

KESIMPULAN

Mikrokapsul kaptopril dengan penyalut etil selulosa yang dibuat dengan penguapan pelarut dapat menghambat pelepasan obat. Penghambatan pelepasan obat yang paling besar dicapai pada F3 (1:1,5) yaitu 55,76 % (dapar fosfat pH 6,8). Semakin besar jumlah polimer etil selulosa yang digunakan, cenderung menghasilkan mikrokapsul yang lebih besar. Mikrokapsul yang dihasilkan berwarna putih kekuningan dan berbentuk bulat hampir sempurna.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Delivery System*, Seventh edition, Lippincott William and Wilkins, Philadelphia
- Benita S., 1996, *Mikroenkapsulation: Methods and Industrial Applications*, Marcel Dekker Inc., New York
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta
- Moechtar, 1990, *Farmasi Fisika*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Nokhodchi, A., 2002, *Microencapsulation of Paracetamol by Various Emulsifying Technique using Cellulosa Acetate Phthalat*, available at <http://www.pharmatech.com>
- Voight, R., 1989, *Teknologi Farmasi*, edisi V, diterjemahkan oleh F. Ibrahim, Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, edisi keempat, Universitas Indonesia, Jakarta
- Wade, A. dan Weller, J. P., 1994, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, The Pharmaceutical London

CONCENTRATION OF DIAFILTRATE IN LOCAL GREEN TEA (*Camellia sinensis*) WITH *Arraca yabukita* GRADE THROUGH NANOFILTRATION MEMBRANE AS ANTI STRESS COMPOUND

Agustine Susilowati*, Aspiyanto

Research Centre for Chemistry - Indonesian Institute of Sciences,
Kawasan PUSPIPTEK, Serpong, South Tangerang,
Province Banten, Indonesia

*e-mail: agustine_1408@yahoo.co.id

ABSTRAK

Proses pemekatan diafiltrat teh hijau lokal (*Camellia sinensis*) grade *Arraca yabukita* merupakan rangkaian multifiltrasi untuk memisahkan dan memekatkan L-theanine dari komponen teh hijau lainnya yang didominasi oleh polyfenol. L-theanine merupakan komponen yang berperan sebagai senyawa untuk relaksasi dan berpotensi untuk anti stres. Pemekatan dilakukan dengan menggunakan modul nanofiltrasi (NF) pada tekanan proses 25 bar, kecepatan motor pompa 25 Hz, selama 0, 30, 60, 90, 120 dan 150 menit, dan pada suhu ruang (~ 23 - 25°C). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem NF memisahkan L-theanine dengan sempurna dimana L-theanine lebih banyak tertahan pada retentat/konsentrat dari pada lolos dalam permeat. Selektifitas membran nanofiltrasi terhadap L-theanine, protein terlarut, total polyfenol dan total padatan tercapai masing-masing sebesar 97,92 %, 99,75 %, 10,38 % dan 99,78 %. Semakin lama proses NF akan meningkatkan L-theanine, total polyfenol, protein terlarut dan total padatan dalam retentat, namun menurunkan nilai fluks permeat. Konsentrasi L-theanine tertinggi dicapai pada waktu pemekatan optimal 150 menit. Pada kondisi ini menghasilkan nilai fluks sebesar 12,22 Liter/m².jam dengan kandungan L-theanine sebesar 7,2117 %, total polyfenol 9,84 %, protein terlarut 2 mg/mL dan total padatan 1,2102 %. Permeat berpotensi sebagai minuman fungsional untuk relaksasi.

Kata kunci: diafiltrat, L-theanine, teh hijau (*Camellia sinensis*), konsentrat, Nanofiltrasi (NF)

ABSTRACT

Diafiltrate concentration process of local green tea (*Camellia sinensis*) of *Arraca yabukita* grade is a multi filtration series to separate and concentrate L-theanine from other green tea components dominated by polyphenol component. L-theanine is a component having important role as anti stress compound for relaxation activity. Concentration was performed by using nanofiltration (NF) membrane module at pump motor frequency of 25 Hz, room temperature (~ 23 - 25°C) and operation pressure of 25 bar for 0, 30, 60, 90, 120, and 150 minutes. The experiment result showed that NF membrane system was technically able to separate successfully L-theanine, in which L-theanine was retained more much in concentrate (retentate) than in permeate. Selectivity of NF membrane on L-theanine, dissolved protein, total polyphenol, and total solids components were reached at 97.92 %, 99.75 %, 10.38 %, and 99.78 %, respectively. The long time of NF process would drop permeate flux value, and increased L-theanine, dissolved protein, total polyphenol, and total solids in retentate. Based on the highest L-theanine content, optimal concentration time was reached in 150 minutes. This condition yielded permeate flux value of 12.22 L/m².hour, and showed contents of L-theanine of 7.211 %, dissolved protein of 2 mg/mL, total polyphenol of 9.84 %, and total solids of 1.2102 %. Permeate has a potential utilize as a functional drink for relaxation activity.

Keywords: diafiltrate, L-theanine, green tea (*Camellia sinensis*), concentrate, Nanofiltration (NF)

INTRODUCTION

L-theanine [N γ -Ethyl-L-glutamine or L-Glutamic acid γ -(ethylamide)] is an unique amino acid analog of glutamine, found in green tea (leave, branch and stem) and *Cunninghamella echinulata* fungus (Jiayou Li *et al.*, 2006) as anti stress compound. L-theanine have physical properties, such as savory taste, molecular weight (MW) of 174, soluble in water, melting point of 217 – 218 °C, optical density $[\alpha]_d$ 20 + 7.0 and white crystal. While, chemical properties of L-theanine are isoelectric point of pH 5.7 and reaction with ninhydrin will determine its quality (Fu, 2006). Main ability of L-theanine is to stimulate a wave of α in brain (0.5 – 3 Hz), increase dopamine and serotonin in order to give relax condition (Liu, Z., 2006a) and form neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) to get suitable or relaxation situation (Xiao, W., 2006; Fu, D., 2006).

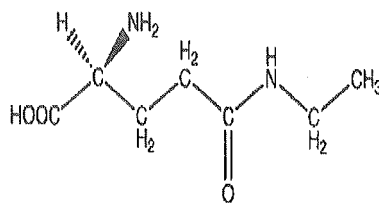


Figure 1. Chemical structure of L-theanine (N γ -Ethyl-L-glutamine)

Green tea diafiltrate of *Arraca yabukita* grade is produced through a series of multi filtration process to separate L-theanine from components in green tea dominated by polyphenol component. Multi filtration process of green tea are subsequent green tea extraction to result green tea steep, green tea steep filtration through a 200 mesh sieve to get green tea filtrate as feed, purifying filtrate of green tea through microfiltration (MF) membrane of 0.15 μ m to yield microfiltered permeate, concentration of microfiltered permeate using NF membrane to generate concentrate (retentate), and Diafiltration-Nanofiltration (DF-NF) hybrid process of NF concentrate (retentate) to separate L-theanine component from polyphenol component present in NF concentrate (retentate). In the DF-NF hybrid process, optimal process condition is reached at Number of Diafiltration (N_d) of 0.2 with polyphenol reduction of 14.89 % from polyphenol prior to DF-NF hybrid process (N_d of 0) (Susilowati, A *et al.*, 2009). To concentrate green tea diafiltrate of *Arraca yabukita* grade is performed via NF membrane module. Selection of NF module is caused by NF membrane with pores size ranging 1 – 10 nanometer (nm), which is able to separate components with Molecular Weight (MW) of 150 Dalton (Da.), such as monovalent anion, di- & multivalent anion, and organic compounds with MW of 300 Da. In its operation, to pass particles via pores in NF membrane is needed operation pressure of 7 – 30 bar (Eriksson, P., 1988). L-theanine (MW of 174) and polyphenol (10 – 12 components, MW 200 – 600) is rejected and retained on the top membrane surface as concentrate (retentate). Concentration or separation process of components in diafiltrate through NF membrane can be occurred by difference in properties amongst compounds separated,

such as difference in molecule size, interaction between dissolved compounds and membrane (solubility, diffusion) or another physical difference (molecule diameter). Difference in property amongst components separated become more and more wide, separation result will be occurred effectively and successfully. This property combination enables NF membrane to be effective in separation of organic solute mixture of low MW (neutral or charge) and salts (Van der Bruggen B *et al.*, 1999). Various components in green tea and application of NF membrane type with high rejection will affect on selectivity level of membrane in this separation, besides NF operation condition, such as difference in separated compound properties (size and molecule diameter), interaction amongst dissolved compounds with membrane (solubility, diffusion) and NF process condition (flow rate, temperature, pressure and time) (Raman, L.P *et al.*, 1994).

The aim of this experiment was to find out effect of concentration time of green tea diafiltrate of *Arraca Yabukita* grade through NF membrane on concentrate (retentate) and permeate compositions at pump motor frequency of 25 Hz, room temperature and operation pressure of 25 bar as functional compound for relaxation purpose.

METHODS

Main raw materials were local dry granular green tea of *Arraca yabukita* grade as a steam process result purchased from Tea Plantation of P.T. Kabepe Chakra, Gambung, Bandung (West Java, Indonesia), green tea diafiltrate as a multi filtration result using MF and NF membranes, NF Thin Film Composite membrane on Polyester (NF-99-PE) with total effective surface area of 0.036 m² (diameter 20 cm) (Danish Separation Systems, DSS, Denmark) (Anonymous, 2000), chemical reagents of analytical grade of ninhydrin, tin(II)chloride, di-sodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, standard L-theanine, buffer and solution of phosphorus acid pH 8, and pure water purified by the reverse osmosis (RO) membrane.

Equipments utilized in this experiment were extraction unit in semi pilot scale (15 – 25 L), heater, High Separation Frequency equipped by 80 and 200 mesh sieve (Retsch, Germany), plate & frame type cross-flow membrane filtration modul (LabUnit M20, DSS, Denmark) equipped by high pressure pump of Positive Displacement Pump Rannie 25,38 (flow rate 3.5 – 15 L/minute and trans-membrane pressure of 50 bar) and glass ware.

The experiment was carried out by preparing granular green tea purchased from P. T. Kabepe Chakra, Gambung, Bandung (West Java, Indonesia). Separation and recovery L-theanine from green tea steep was subsequently carried out through extraction, filtration via a 80 mesh and 200 mesh sieves, removal of metal, and purification by means of 0.2 µm MF membrane module at pump motor frequency of 20 Hz (7 L/minute), room temperature and operation pressure of 4 bar for 120 minutes. Analysis was conducted on green tea extract before separation (feed) and after separation (permeate and concentrate/retentate) covering total solids (Gravimetric method), dissolved protein (Lowry) (A.O.A.C., 1980), total polyphenol (Folin-Denise method) (Liu, Z., 2006b) and L-theanine (Ninhydrin method) (Xiao, W., 2006).

Membrane filtration systems and methods

Three ways of membrane filtration systems were used for this experiment. One is a multi filtration (MF & NF) system as first concentration step, two is a discontinuous DF-NF hybrid process and the other is a concentration via NF membrane as second concentration step. Permeate flux value are measured in constant operation pressure, the temperature effects were neglected.

NF concentrate (retentate) of green tea extract was produced through a series of process, such as adding 15 parts of hot water (± 90 °C) to 1 part of dry granular green tea, agitating for 5 minutes, allowing to steep for 15 minutes and filtering via a 200 mesh sieve to obtain filtrate and residue and purifying filtrate by MF membrane of 0.2 μm at pump motor frequency of 20 Hz (7 L/minutes) and operation pressure of 4 bar for 120 minutes to get permeate as green tea extract and concentrate (retentate). Green tea extract was then concentrated by means of NF membrane under pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute) and operation pressure of 25 bar for 120 minutes to result NF concentrate (retentate) and permeate. This NF concentrate (retentate) is then used as a feed in DF-NF hybrid process in order to separate L-theanine component. At the end of each run, the membranes were thoroughly flushed with RO water. The membranes were then cleaned in place using 4 % NaOH solution before storing in 1 % Sodium Azide till the subsequent run (Susilowati, A *et al.*, 2009).

Discontinuous DF-NF hybrid process aims to separate and wash L-theanine component from polyphenols present in green tea. Discontinuous DF-NF hybrid was performed in the batch mode, i.e., the permeate flux being compensated by an equal input of RO water. During discontinuous DF-NF hybrid process, 700 mL of RO water (flow rate of ~ 32 mL/minute) is introduced into the feed tank of green tea extract (3,500 mL) while permeate is removed and eliminated from the feed tank of green tea extract. RO water volume to feed/concentrate/retentate volume ratio is expressed as Number of Diavolume (N_d), i.e. 700 mL/3,500 mL (N_d 0.2). Discontinuous DF-NF hybrid process was stopped until collected permeate volume is equal with RO water volume introduced (Anonymous, 1981). The result of discontinuous DF-NF hybrid process was concentrate (retentate) with higher L-theanine content and permeate. This concentrate (retentate) is then introduced as a feed in further concentration process by means of NF membrane (Second Concentration Step). Pump motor frequency was adjusted in 25 Hz (flow rate ~ 7.5 L/minute) and operation pressure of 25 bar.

The same procedure was carried out for L-theanine-high concentrate (retentate) as a result of first concentration step. Pump motor frequency was adjusted in 25 Hz (flow rate ~ 7.5 L/minute) and operation pressure of 25 bar. Fluid passing via membrane pores area expressed in terms of permeate was collected into a mass cylinder to determine permeate flux value. When a stable flow was reached in module system, the samples in permeate and concentrate (retentate) were taken regularly and periodically, i.e. 0, 30, 60, 90, 120, and 150 minutes. A schematic flow diagram of the experimental set-up for NF concentration process of L-theanine from result of discontinuous DF-NF hybrid process as shown in Figure 2. Temperature in first concentration step, discontinuous DF-NF hybrid process and second concentration step were controlled and kept constant at room temperature ($\sim 23 - 25$ °C) using chiller flowed by tap water ($\sim 23 - 24$ °C).

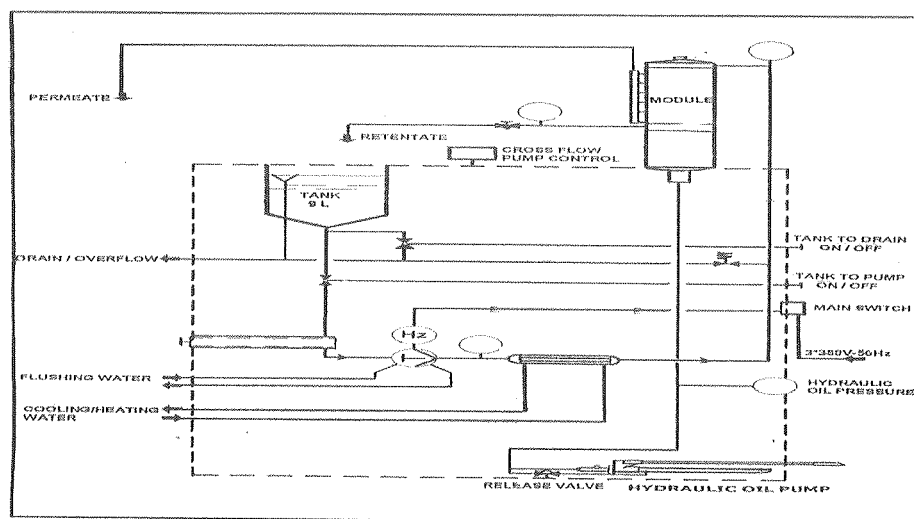


Figure 2. A schematic flow diagram of the experimental set-up for Nanofiltration process module (Anonymous, 1910)

RESULTS AND DISCUSSION

Characteristic of diafiltrate of green tea of Arraca yabukita grade

L-Theanine-high green tea is prepared through a series of processes, covering MF, NF, discontinuous DF-NF hybrid process and NF. In term of DF, Number of Diavolume (N_d) is expressed as RO water volume to feed/concentrate/retentate volume ratio, in which permeate is removed from the feed tank of green tea extract. In this process, 700 mL of RO water (flow rate ~ 32 mL/minute) is added into the feed tank of green tea extract (3,500 mL), i.e. 700 mL/3,500 mL (N_d 0.2) (Ghosh, R., 2003). Diafiltrate is brownish yellow suspension with contents of L-theanine, total solids, total polyphenols and dissolved protein of 5.1025 %, 0.1455 %, 14.65 % dan 1.5 mg/mL. respectively. The L-theanine and total polyphenols contents were higher than those in dry green tea leave (1 – 2 % and 10 – 15 %) (Liu, Z., 2006a). From this result showed that the main goal of L-theanine separation from other components in green tea extract, particularly total polyphenols was sufficient successfully when compared to L-theanine and total polyphenols in fresh green tea leave. Although, total polyphenol (14.65 %) in diafiltrate was still higher than L-theanine (5.1025 %). This matter is not possibility only caused by polyphenols compound domination in green tea extract with MW range of 200 – 600 Da., which is almost same with L-theanine MW (174 Da.), but also it is caused by intrinsic factors, such as higher solubility in water. Total polyphenol is an accumulation from a number of tea polyphenol, consisted of compound variety of flavonol (catechin), flavones, anthocyanin and Leucoanthocyanidins, phenolic acids and depsides (Liu, Z., 2006b). Figure 3 displayed local dry green tea leave of *Arraca Yabukita* grade (a), green tea concentrate (retentate) as a result of NF process as feed of DF-NF hybrid process (b), and green tea concentrate as a result of DF-NF hybrid process as feed of NF process (c).

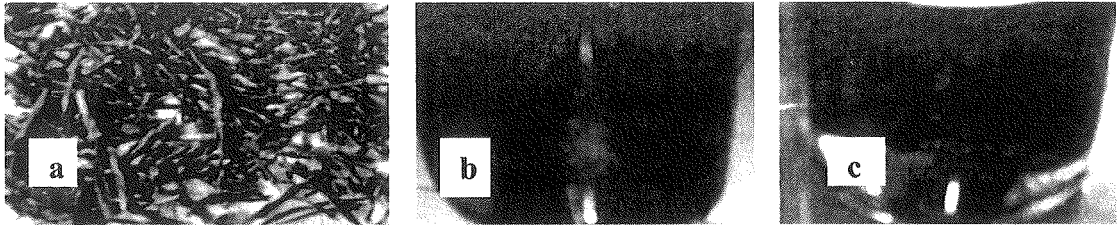


Figure 3. Local dry green tea of *Arraca yabukita* grade (a), green tea concentrate (retentate) of NF result as feed in DF-NF hybrid process (b), and green tea concentrate (retentate) of DF-NF hybrid process as NF process (c)

Effect of nanofiltration (NF) process on membrane performance Permeate Flux Value

Ideal membrane performances are high permeate flux value and high any component selectivity or rejection on membrane. The flux is expressed as an unit volume per unit membrane area per unit time interval, e.g., L/m².hour (Michael, A.S., 1989). Investigation result on permeate flux value at pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute), room temperature and operation pressure of 25 bar with interval time of each 30 minutes showed a drastically decrease of permeate flux value for 0 – 30 minutes and sufficient sharp drop of permeate flux value after 30 – 150 minutes, as shown in Figure 4.

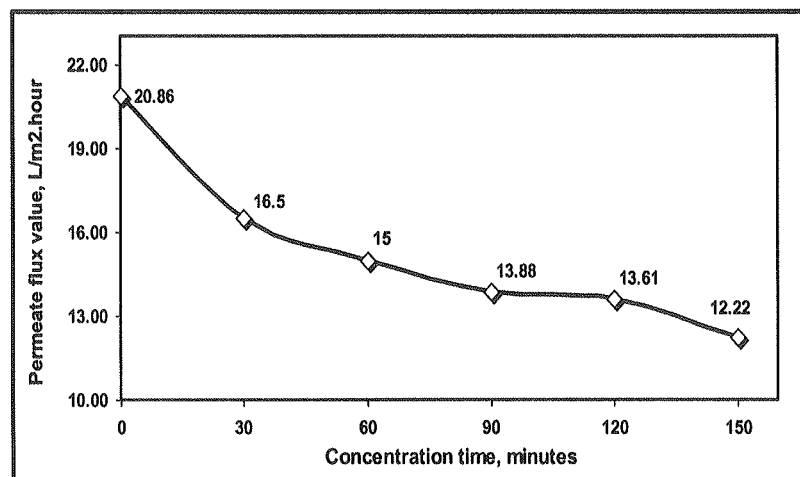


Figure 4. Effect of time on permeate flux value in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

Initial sharp drop of permeate flux value is possibility caused by a fouling occurred firstly. After process of 30 minutes, permeate flux value changes enough slowly, that displayed deposition of solute particles on top active membrane surface. This condition causes its occurrence of concentration polarization and increase of fluid viscosity as a consequence of pure solvent (water) mass transfer passing via membrane pores, so that it is happened formation of gel layer on top active membrane surface, that is expressed as concentration polarization (Cheryan, M., 1992; Mulder, M.H.V., 1996). Based on permeate flux value and rejection value of any component on membrane, the use of NF membrane indicated that NF membrane operates almost successfully. In other words, compounds in green tea extract having smaller particle size than pores size of NF

membrane (1 – 10 nm or MW less than 150 Da.) will pass freely in permeate. Green tea extract contain components of polyphenols/catechins (10 – 15 %/25 – 40 %), consisted of complex catechin, (–)-epigallocatechin gallate (EGCG), (–)-epigallocatechin (EGC), (–)-epicatechin gallate (ECG) and (–)-epicatechin (EC), L-Theanine (1 – 2 %), theaflavins (0,5 ~ 1 %), caffeine/theobromine/ theophyllidine (1 ~ 3 %), polysaccharides (1 ~ 2 %), saponin (0,5 ~ 1 %), flavoneglycoside < 0,5 %, anthocyanidins/ proanthocyanidins 1 – 2 % (Liu, Z., 2006b; Xiao, W., 2006) and element micro, such as selenium, iron and zinc, accumulated as total solids and effect of flow rate.

Effect of NF process on concentrate (retentate) and permeate compositions

L- theanine (% , dry weight basis)

Concentration process of green tea diafiltrate result of DF-NF hybrid process at pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute), room temperature and operation pressure of 25 bar for 0 – 150 minutes gave higher L-theanine content in concentrate (retentate) than that in permeate, as shown in Figure 5. In this operation condition for process of 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes is produced L-theanine content in concentrate (retentate) of 5.0229 %, 4.2021 %, 5.3991 %, 5.6385 %, 6.0831 % and 7.2117 % (dry weight basis), respectively and in permeate of 0.0796 %, 0.0543 %, 0.0577 %, 0.0782 %, 0.109 % and 0.15 % (dry weight basis), respectively.

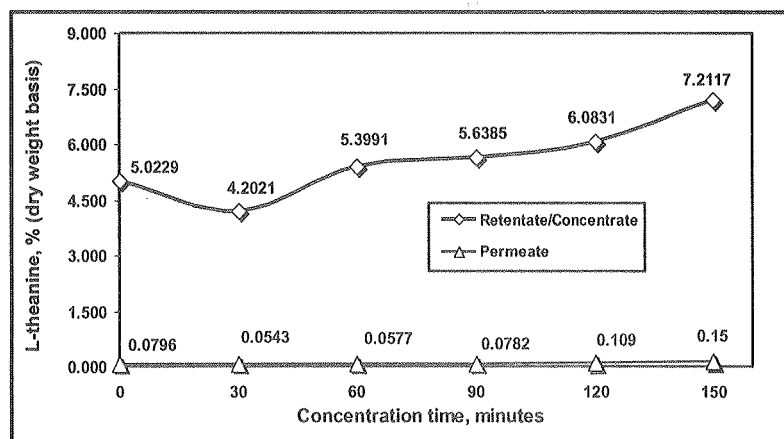


Figure 5. Effect of time on L-theanine content in concentrate (retentate) and permeate in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

The long time of concentration process will increase L-theanine content in concentrate (retentate), and optimal time of concentration process is reached at 150 minutes (7.2117 %). While, for the same time of concentration process tends to be constant to end time of concentration process. Based on the highest content at optimal time, NF process increased concentration degree (CD) of L-theanine in concentrate (retentate) of 29.66 % from initial content (before process) of 5.1025 % (dry weight basis) to 7.2117 % (dry weight basis). L-theanine, like amino acids in general, has particles size ranging 0.01 – 0.1 μm with MW of 174, so that NF process will reject and retain more much L-theanine on top active membrane surface and less L-theanine passes only freely in

permeate. Because NF membrane has pore size of 0 – 10 nm, the utilize of NF membrane was able to get high rejection value (> 90 %) (Anonymous, 2010).

Dissolved Protein (mg/mL)

The similar trend seems for dissolved protein content, as demonstrated in Figure 6. The long time of concentration process would increase dissolved protein content in concentrate (retentate), but decreased dissolved protein content in permeate. At this operation condition, process of 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes showed dissolved protein content in concentrate (retentate) of 1.5, 1.2, 1.5, 1.4, 2 and 2 mg/mL, respectively and in permeate of 0.007, 0.004, 0.004, 0.004, 0.002 and 0.005 mg/mL, respectively. Based on the highest dissolved protein content (2 mg/mL) at optimal time (150 minutes), NF process increased CD of dissolved protein in concentrate (retentate) of 25 % from initial content (before process) of 1.5 mg/mL to 2 mg/mL. Dissolved protein is an important indication of its presence of amino acids, such L-theanine and derivative or combination components between protein and polysaccharides as an enzymatic and non-enzymatic reactions for treating process of green tea, covering tea leave processes of withering, steaming and drying.

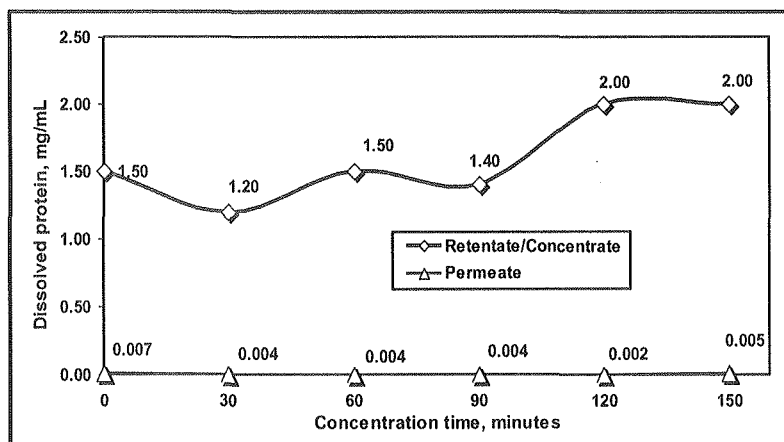


Figure 6. Effect of time on dissolved protein content in concentrate (retentate) and permeate in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

During drying process, the tea leave is occurred Maillard reaction, in which polysaccharides of tea (1 – 2 %) and amino acids will produce derivative compounds, such as brown pigment of melanoidin (Belitz, H.D. and Grosch, W., 1999), that is a derivative compound yielded by reaction between peptides/protein and polysaccharides of green tea. With particle size ranging of 0.01 - 0.1 μm (Anonymous, 2005) or MW of 150 – 200 Da., the compounds in concentrate (retentate) (NF pore size of 0 – 10 nm) will be retained more much than pass freely in permeate. Amino acids tend to have high solubility in water (Belitz, H.D. and Grosch, W., 1999), so that extraction process via multfiltration influenced by operation condition (flow rate, temperature, turbulence, pressure and time) will be take placed a concentration polarization on top membrane

surface. For all processes, increase contents of L-theanine and dissolved protein in concentrate (retentate) was happened due to deficit of water mass passing freely through membrane pores, so that concentrate (retentate) fluid is thick. Cross-flow system flowing paralelly on top active membrane surface does not give an opportunity of particles accumulating on top active membrane surface, in which the solute particles will be back to feed/concentrate/retentate side, as a consequence, L-theanine and dissolved protein contents in feed/concentrate/retentate becomes more and more high. While, low contents of both components in permeate are occurred a result of interaction of protein particles (agregation) themselves and interactions amongst dissolved protein and L-theanine particles (adsorption), so that a part of particles with smaller particle size than NF membrane pores is able to pass freely via membrane pores.

Total Polyphenol (% dry weight basis)

Total polyphenol is an accumulation of a number of green tea polyphenol, such as flavonol (catechin), flavones, anthocyanin and leucoanthocyanidins, phenolic acids and depsides (Liu, Z., 2006a) with MW range of 200 – 600 g/mol. Difference in MW and solubility properties of L-theanine and total polyphenol in water cause the both components type are difficult to be separated. Concentration process of green tea diafiltrate gave higher content of total polyphenol in concentrate (retentate) when compared to permeate relating with long process time, as demonstrated in Figure 7.

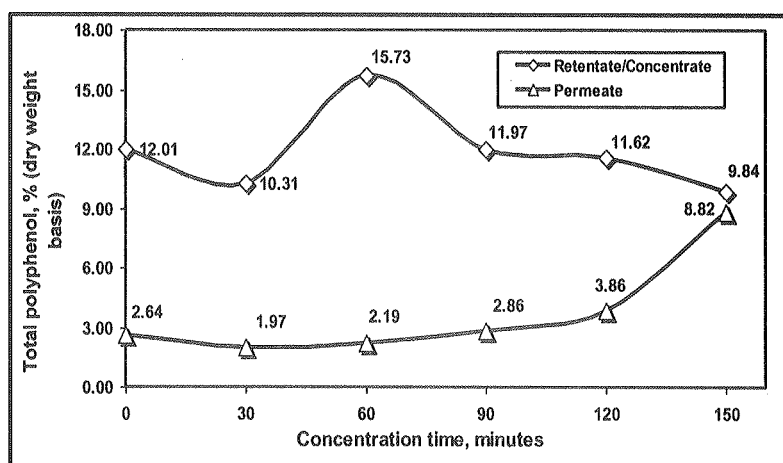


Figure 7. Effect of time on total polyphenol content in concentrate (retentate) and permeate in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

Concentration process for 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes result total polyphenol in concentrate (retentate) of 12.01 %, 10.31 %, 15.73 %, 11.97 % and 9.84 % (dry weight basis) and in permeate of 2.64 %, 1.97 %, 2.19 %, 2.86 %, 3.86 % and 8.82 % (dry weight basis). Concentration rate of total polyphenol in concentrate (retentate) fluctuates, in which concentration time of 60 minutes indicates the highest content of total polyphenol (15.73 %, dry weight basis) and becomes more and more low, whereas total polyphenol in permeate becomes more and more high to end process (8.82 %, dry weight basis). This condition is possibility caused by enough wide MW

range of total polyphenol (between 200 – 600 g/mol) with different chemical property and their interactions of operation condition (flow rate, temperature, pressure), so that NF system is still able to pass freely in permeate. At the end process (150 minutes), NF system is able to lower total polyphenol content in concentrate (retentate) of 32.63 % (dry weight basis) from initial content prior to process (14.65 %, dry weight basis) to 9.84 % (dry weight basis).

Total Solids (% , dry weight basis)

Different trend appears in total solids content, in which long concentration time will increase total solids content both in concentrate (retentate) and permeate, as displayed in Figure 8.

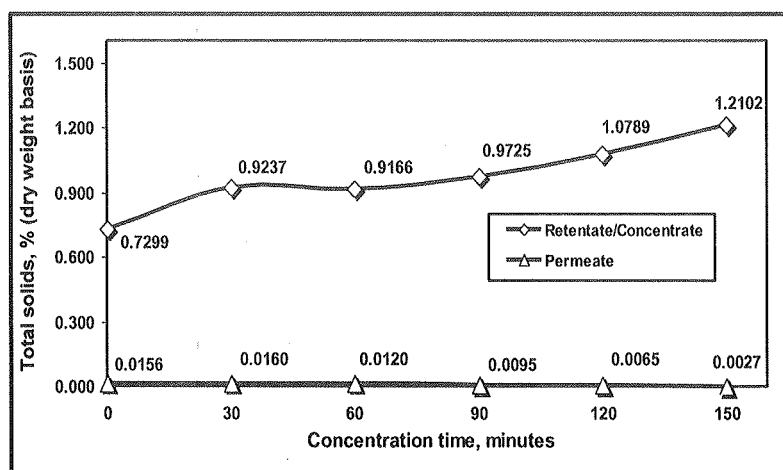


Figure 8. Effect of time on total solids content in concentrate (retentate) and permeate in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

Concentration process time of 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes results total solids content in concentrate (retentate) of 0.7299 %, 0.9237 %, 0.9166 %, 0.9725 %, 1.0789 % and 1.2102 % (dry weight basis) and in permeate of 0.0156 %, 0.016 %, 0.012 %, 0.0095 %, 0.0065 % and 0.0027 % (dry weight basis), respectively. Total solids are all green tea components affecting on fluid flow rate and ability of membrane to separate components. Green tea extract contain all tea components both dissolved and non-dissolved. The main components in green tea are dominated by polyphenols/catechins (10 – 15 %/25 – 40 %), L-theanine (1 – 2 %), theaflavins (0.5 ~ 1 %), caffeine/theobromine/theophylline (1 ~ 3 %), polysaccharides (1 ~ 2 %), saponins (0.5 ~ 1 %), flavoneglycosida (< 0.5 %) and anthocyanidin/ proanthocyanidin (1 – 2 %), and minerals (Calcium, Magnesium, Zinc) (Gong, Y, *et al.*, 2006), that contributes on total solids. NF membrane system yields total solids in concentrate (retentate), which becomes more and more high, but total solids in permeate tends to be constant relating with its long concentration time. Optimal concentration time of total solids in concentrate (retentate) (1.2102 %) and in permeate (0.0027 %) was reached in 150 minutes. Based on the highest total solids content at the optimal time, NF membrane system increases total solids content of 87.58 % from initial content prior to process (0.1455 %, dry weight basis) to 1.2102 % (dry weight basis).

Rejection Coefficient (%)

One of the important performance parameters of NF membrane system in concentration process of L-theanine in green tea extract is rejection (R) of any component on membrane. The rejection (R) of any component is defined as $R = [C_f - C_p]/C_f$, where C_f and C_p are the content of component in the feed and the permeate, respectively. The rejection is determined experimentally for each component in the feed, by the sampling the feed and permeate at the same time and analysing that component. Rejection values can be used to check the ability, integrity and performance of a membrane (Cheryan, M., 1992; Mulder, M.H.V., 1996). Figure 9 showed the effect of concentration time of green tea of *Arraca Yabukita* grade on L-theanine and dissolved protein rejections as a result of NF process at pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute), room temperature and operation pressure of 25 bar.

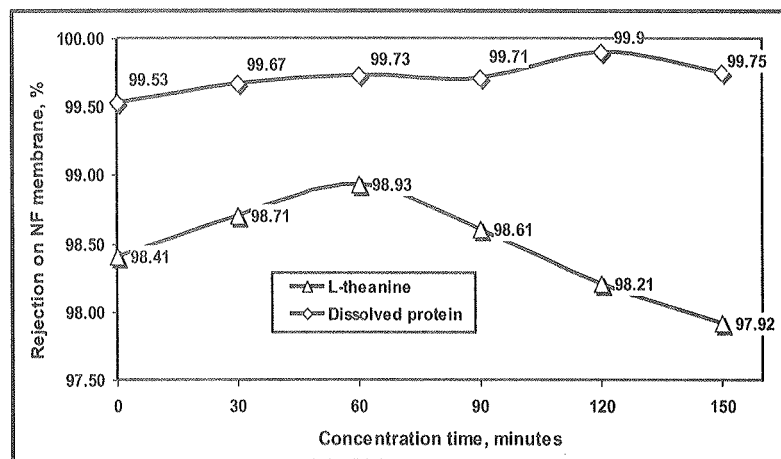


Figure 9. Effect of time on L-theanine and dissolved protein rejections in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

Concentration process time of 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes gave L-theanine rejection of 98.91 %, 98.71 %, 98.93 %, 98.61 %, 98.21 %, and 97.92 %, respectively, whereas dissolved protein rejection for the same time were 99.53 %, 99.67 %, 99.73 %, 99.71 %, 99 % and 99.75 %, respectively. Based on the rejection value, selectivity of NF membrane on L-theanine and dissolved protein components are almost successfully, due to approximately ~ 100 %, so that NF membrane is able to separate L-theanine and dissolved protein components in green tea extract from other components. This matter is not caused only by particle size of L-theanine and dissolved protein ranging of 0.01 - 0.1 μm with MW of L-theanine of 174 Da. and MW of dissolved protein ranging of 150 - 200 Da., but also by using NF membrane, which enables to be resulted rejection more than 99 %. Based on NF membrane performance, optimal concentration time of green tea diafiltrate was reached at 60 minutes with separation selectivity of L-theanine of 98.93 %. At this condition, L-theanine and dissolved protein contents in concentrate (retentate) are 5.39915 % and 1.5 mg/mL, respectively. Whereas, based on the highest content of L-theanine, optimal time is reached at 150 minutes with L-theanine content of 7.2117 % and dissolved protein content of 2

mg/mL. Difference in this condition is possibility caused by its presence of other components with similar MW (polyphenols, etc), causing a shearing from optimal membrane performance, besides sensitivity of NF membrane.

Figure 10 demonstrated the effect of concentration time of green tea of *Arraca Yabukita* grade on total solids and total polyphenol rejections as a result of NF membrane system at pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute), room temperature and operation pressure of 25 bar. At this condition, concentration process time of 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes gave total solids rejection of 78.01 %, 80.94 %, 86.07 %, 76.11 %, 66.74 % and 10.38 %, respectively, whereas total polyphenol rejection for the same time were 97.87 %, 98.27 %, 98.7 %, 99.02 %, 99.4 % and 99.78 %, respectively. It is seen that total polyphenol component showed low rejection value because rejection is only ranging 10.38 - 86.07 % or less than 99 %. This matter is possibility caused by various polyphenol MW (> 6 compounds) of 200 - 600 Da., so that ratio of total polyphenols content in concentrate (retentate) and total polyphenol content in permeate for optimal process time (150 minutes) is equal.

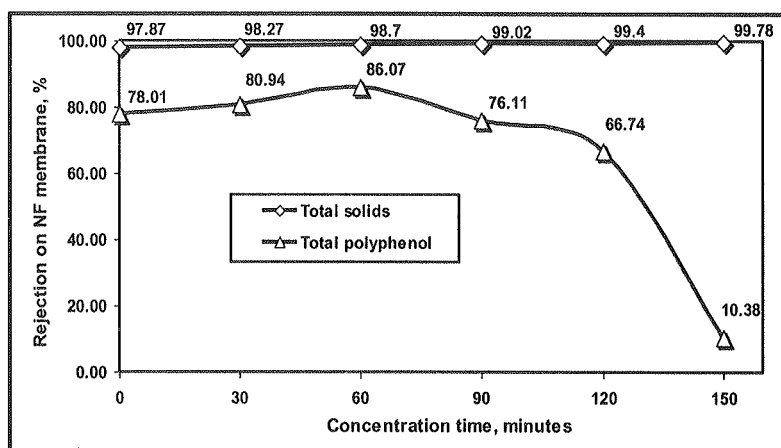


Figure 10. Effect of time on total solids and total polyphenol rejections in concentration of green tea concentrate (retentate) of *Arraca Yabukita* grade as a result of DF-NF hybrid process

It is known that total polyphenol MW ranging 200 – 600 Da. is consisted of accumulation of a number of green tea polyphenols, covering compounds of flavonol (catechin), flavones, anthocyanin & leucoanthocyanidins, phenolic acids & depsides (Liu, Z., 2006a). Due to effect of pressure and time process, a part of total polyphenol will pass freely in permeate, and is retained in concentrate (retentate). This situation causes ratio of components passed and retained are almost similar, so that selectivity of membrane is low. Different condition seems at total solids, in which ratio of retained component in concentrate (retentate) and passed component in permeate is high, so that membrane selectivity is high and rejection value is range of 97.87 - 99.78 % or more than 99 % or almost perfect (~ 100 %). The highest rejection value is occurred for process of 150 minutes (99.78 %), in which at this condition, optimal content of total solids is 1.2102 % (dry weight). Based on the highest total content at optimal time, NF membrane system increases total solid content from initial content prior to process (0.7299 %, dry weight) to 1.2102 % (dry weight).

Based on the highest L-theanine content (7.21 %, dry weight basis) in concentrate (retentate), optimal time in NF process at pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute), room temperature and operation pressure of 25 bar for 0, 30, 60, 90, 120 and 150 minutes was reached at 150 minutes. At the same time, it is yielded total polyphenol content of 9.84 %. Concentration process by means of NF membrane increased L-theanine content in concentrate (retentate) of 30.37 %, from initial time (5.02 %) to 150 minutes (7.21 %), but decreased total polyphenols content of 24.73 % from initial process time (12.01 %) to process time of 150 minutes (9.04 %). NF membrane system passes freely L-theanine in permeate of 0.15 % (dry weight basis) and total polyphenols of 8.82 % (dry weight basis) reached at optimal operation condition (150 minutes). Figures 11a and 11b showed green tea concentrate (retentate) of brownish thick suspension and permeate of clear liquid.

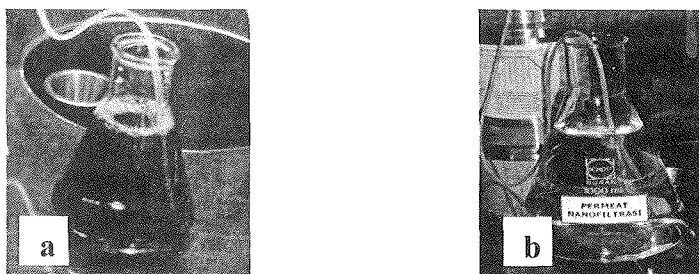


Figure 11. Concentrate (retentate) (a) and permeate (b) as a result of concentration process of green tea diafiltrate of *Arraca Yabukita* grade via NF membrane at pump motor frequency of 25 Hz (7.5 L/minute), room temperature (~ 23 - 25 °C) and operation pressure of 25 Bar for 150 minutes

CONCLUSION

The experiment result showed that NF membran system was able to separate L-theanine successfully, in which L-theanine was rejected and retained more much in concentrate (retentate) than that passing freely in permeate. The long NF process time would drop permeate flux value, but increased L-theanine, total polyphenol, dissolved protein and total solids contents. Based on the highest L-theanine content, optimal concentration time to produce concentrate (retentate) was reached at 150 minutes with contents of L-theanine, total polyphenol, dissolved protein, and total solids of 7.2117 %, 9.84 %, 2 mg/mL, and 1.2102 %, respectively.

At the same time, NF membrane system passes still L-theanine, total polyphenol, dissolved protein, and total solids in permeate of 0.15 %, 8.82 %, 0.005 mg/mL, and 0.0027 %, respectively, with permeate flux value of 12.22 L/m².hour. Based on the highest content at optimal time, NF membrane system is able to increase concentration degree of L-theanine, dissolved protein, and total solids in concentrate (retentate) of 29.66, 25 and 87.58 %, but decreases total polyphenol of 32.63 % from before and after concentration process.

Selectivity of NF membrane on L-theanine, dissolved protein, total polyphenol and total solids were 97.92 %, 99.75 %, 10.38 %, and 99.78 %, respectively. Permeate as a result of NF process has a potential value as functional drink for relaxation situation.

REFERENCES

- A.O.A.C., 1980, *Official Methods of Analysis*, Association of Official Analytical Chemists, Washington, D.C
- Anonymous, 1981, *Salt removal by diafiltration*, Catalogue of Amicon Corporation Scientific Systems Division, U.S.A
- Anonymous, 2000, *Operating Manual DSS LabUnit M20*, Danish Separation Systems AS, Nakskov, Denmark, Januari
- Anonymous, 2005, *Membrane Technology For Process Industry*, available at http://www.pcims.com/images/TP105_5us.pdf, PCI Membrane System Inc., Milford, U.S.A
- Anonymous, 2010, *Nanofiltration Membrane (NF-99-PE)*, Catalog representative of DSS/ALFA LAVAL in Indonesia, January 29
- Belitz, H. D. and Grosch, W., 1999, *Food Chemistry*, Second Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Cheryan, M., 1992, Membrane technology in food bioprocessing, In R. P. Singh dan M. A. Wirakartakusumah. *Advances in Food Engineering*, CRC Press Inc., Boca Ratan, Florida
- Fu, D., 2006, *Tea biochemistry: Principle and technology of tea comprehensive processing, International Training Workshop of Tea Science*, Hunan Agricultural University, Changsa, Hunan, P. R. China, 21 Juli – 10 August
- Gong, Y., Wang, K., and Liu, S., 2006, Principle of tea comprehensive processing and quality control. Principle and Technology of Tea Comprehensive Processing, International Training Workshop of Tea Science, Hunan Agricultural University, Changsa, Hunan, P. R. China, 21 Juli - 10 Agustus
- Ghosh, R., 2003, *Protein bioseparation using ultrafiltration: Theory, applications and new developments*, Imperial College Press, London, pp. 105 – 109
- Jiayou Li, Liyun Guo, Shaosong Qian, Zhuolan Li, Qingcai Li, 2006, A novel enzymatic method for production of L-theanine, *Electronic Journal of Biology*, Vol. 21, pp. 15 – 18
- Liu, Z., 2006a, *Healthcare functions of tea and global nutraceuticals industry: Principle and technology of tea comprehensive processing*, International Training Workshop of Tea Science, Hunan Agricultural University, China, 21 July – 10 August
- Liu, Z., 2006b, *New techniques for tea catechins extraction*, International Training Workshop of Tea Science, Hunan Agricultural University, China, 21 July – 10 August
- Michael, A. S., 1989, *Handbook of Industrial Membrane Technology*, Noyes Publications, Park Ridge, U.S.A
- Mulder, M. H. V., 1996, *Basic Principles of Membrane Technology*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands
- Eriksson, P., 1988, Nanofiltration extends the range of membrane filtration, *Environmental Progress*, Vol. 7, No. 1, Februari, pp. 58
- Raman, L. P., Cheryan and N. Rajagopalan, 1994, Consider nanofiltration for membrane separation, *Chem. Eng. Prog.*, 3, pp. 68

- Susilowati, A., Aspiyanto, Melanie, H. and Maryati, Y., 2009. *Teknik pemisahan L-theanine dari teh hijau (Camellia sinensis) melalui sistem multifiltrasi*, Laporan Kegiatan Akhir Tahun Anggaran 2009, Kegiatan Program Insentif Peneliti dan Perekayasa, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia - Departemen Pendidikan Nasional, Pusat Penelitian Kimia - LIPI, PUSPIPTEK, Serpong
- Van der Bruggen B., J. Schaep, D. Wilms and C. Vandecasteele, 1999, *Influence of molecular size, Polarity and charge on the retention of organic molecules by Nanofiltration*, Journal of Membrane Science, 156, pp. 29
- Xiao, W., 2006, *Processing and determination of L-theanine. Principle and technology of tea comprehensive processing*, International Training Workshop of Tea Science, Hunan Agricultural University, Changsa, Hunan, P.R. China, 21 Juli – 10 August

PERKEMBANGAN PENELITIAN BENTUK SEDIAAN OBAT DENGAN ZAT AKTIF LOSARTAN

Oktavia Indrati

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia

e-mail: o.indrati@gmail.com

ABSTRAK

Losartan merupakan suatu antagonis reseptor angiotensin II yang digunakan pada terapi hipertensi terutama untuk pasien yang mengalami efek samping berupa batuk akibat pemberian inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) serta untuk mengurangi resiko *stroke* pada pasien dengan hipertropi pada ventrikel kiri. Losartan memiliki karakteristik-karakteristik berupa waktu paruh pendek, bioavailabilitas rendah serta bobot molekul yang kecil. Rendahnya bioavailabilitas tentu saja kurang disukai. Seiring dengan habisnya masa paten losartan pada tahun 2009 maka berbagai penelitian telah dilakukan untuk menghasilkan suatu formula dan bentuk sediaan yang baru dari zat aktif losartan. Pada *review* ini didiskusikan mengenai penelitian-penelitian yang telah dilakukan dalam rangka mengembangkan bentuk sediaan farmasi dengan zat aktif losartan.

Kata kunci: bentuk sediaan, losartan, penelitian, perkembangan

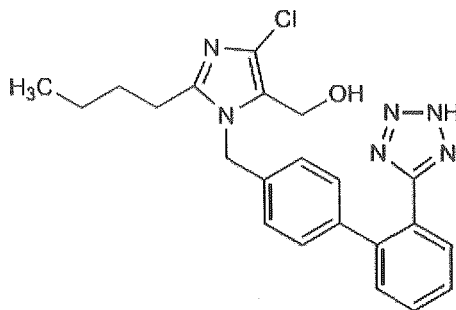
ABSTRACT

Losartan is an angiotensin II receptor antagonist used in the treatment of hypertension, especially for patients who experience side effects such as cough due to administration of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors as well as to reduce the risk of stroke in patients with left ventricular hypertrophy. Losartan has the characteristics of short half-life, low bioavailability as well as small molecular weight. The low bioavailability of course, is less preferred. Along with losartan patent expiry in 2009, various studies have been conducted to generate new formula and dosage form of the active substance losartan. In this review, we discussed the studies that have been conducted in order to develop pharmaceutical dosage forms with the active ingredient losartan.

Keywords: development, dosage form, losartan

PENDAHULUAN

Losartan merupakan suatu antagonis reseptor angiotensin II yang berkhasiat sebagai antihipertensi. Dosis pemakaian losartan per harinya adalah 50 - 100 mg. Losartan diberikan secara oral dalam bentuk garam kalium. Secara fisik, kalium losartan berupa serbuk hampir putih sampai putih yang mudah larut dalam air, agak larut dalam asetonitril dan larut dalam isopropil alkohol. Ketika diberikan secara oral, losartan mengalami metabolisme lintas pertama yang menyebabkan bioavailabilitasnya hanya sekitar 33 %. Waktu paruh eliminasinya adalah sekitar 1,5 - 2,5 jam (Sweetman, 2009). Bobot molekul losartan kecil yaitu sebesar 422,91 (Vijayan *et al.*, 2010). Struktur molekul losartan dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur molekul losartan (Sweetman, 2009)

Losartan digunakan pada terapi hipertensi terutama untuk pasien yang mengalami efek samping berupa batuk akibat pemberian inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) serta untuk mengurangi resiko *stroke* pada pasien dengan hipertropi pada ventrikel kiri. Namun, bioavailabilitas losartan setelah pemberian secara oral tergolong rendah karena mengalami metabolisme lintas pertama di dalam hati (Sweetman, 2009). Tentu saja hal ini tidak diinginkan. Selain itu, losartan yang awalnya dikembangkan dan dipatenkan oleh perusahaan farmasi Merck & Co. Inc. dengan nama Cozaar masa paten telah habis pada tahun 2009. Oleh karena alasan-alasan tersebut maka berbagai penelitian telah dilakukan untuk menghasilkan suatu formula maupun bentuk sediaan farmasi yang baru dari zat aktif losartan sehingga dapat menghantarkan losartan dengan efektif.

METODE PENELITIAN

Jurnal-jurnal penelitian yang didiskusikan dalam *review* ini merupakan jurnal hasil penelitian yang didapatkan berdasarkan hasil penelusuran menggunakan *search engine* Google dan diperoleh bentuk *full text*-nya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengembangan Sistem Penghantaran Obat Losartan

Berikut ini adalah bentuk-bentuk sediaan farmasi dengan zat aktif losartan yang telah diteliti:

1. Tablet

a. Tablet *sustained released* dan *controlled released*

Tablet *sustained released* memungkinkan durasi aksi obat yang lebih panjang sehingga dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat dan akhirnya dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Prajapati dan Patel telah meneliti mengenai tablet *sustained released* losartan menggunakan gabungan antara polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik untuk mendapatkan profil pelepasan yang lebih baik. Polimer yang digunakan adalah hidroksipropil metil selulosa/HPMC (K4M dan K200M) serta Eudragit RSPO. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dengan menggunakan kombinasi ketiga polimer tersebut sebagai matriks maka pelepasan zat aktifnya bisa sampai 24 jam (Prajapati dan

Patel, 2010). Shanmugam *et al.* juga membuat formula tablet *sustained released* losartan menggunakan polimer tunggal yang bervariasi yaitu HPMC, etil selulosa (EC) dan *xantan gum*. Pada penelitian tersebut diketahui formula yang paling baik berdasarkan sifat fisik tablet dan profil pelepasan obat secara *in vitro* adalah formula tablet yang mengandung polimer HPMC. Pelepasan zat aktif pada formula tersebut adalah melalui mekanisme gabungan antara difusi dengan erosi (Shanmugam *et al.*, 2011). Sedangkan Gollapudi *et al.* meneliti karakteristik tablet *sustained release* tipe matriks menggunakan polimer tunggal dan kombinasi yaitu Eudragit RLPO, Eudragit RSPO dan etil selulosa. Penggunaan kombinasi antara Eudragit dengan etil selulosa memungkinkan pelepasan obat sampai 12 jam dengan mekanisme pelepasan obatnya adalah difusi Fick (Gollapudi *et al.*, 2011). Pavithra *et al.* telah melakukan penelitian mengenai formula sediaan tablet *controlled released* dengan sistem matriks menggunakan polimer HPMC, Eudragit RSPO, Eudragit RLPO dan etil selulosa. Sistem matriks dipilih untuk mendapatkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde ke nol (Pavithra *et al.*, 2010).

b. Tablet *floating*

Suman *et al.* mengembangkan formula tablet *floating* losartan dengan menggunakan HPMC K100, K15M dan K4M dengan metode *effervescent*. Natrium bikarbonat ditambahkan ke dalam formula sebagai agen penghasil gas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tablet yang mengandung HPMC K100 memiliki kemampuan mengembang yang paling baik sehingga memiliki profil pelepasan yang diperpanjang ketika mengambang (*floating*) di dalam medium disolusi (Suman *et al.*, 2011).

c. Tablet bukoadesif

Pande *et al.* mengembangkan tablet bukoadesif losartan dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dengan cara menghindari metabolisme lintas pertama oleh hati serta untuk memperpanjang pelepasan zat aktif dari sediaan. Tablet bukoadesif dibuat menggunakan carbopol 934P sebagai polimer primer. Polimer sekunder yang digunakan adalah natrium karboksimetil selulosa (CMC), HPMC K4 dan natrium alginat. Formula tablet yang mengandung Carbopol - Natrium CMC dan Carbopol - HPMC K4 menunjukkan pelepasan yang cukup baik (Pande *et al.*, 2010). Muthumanikandar *et al.* juga meneliti mengenai tablet bukoadesif dengan metode granulasi basah menggunakan polimer Carbopol 934P, hidroksipropil selulosa, natrium alginat dan natrium CMC. Diketahui bahwa formula tablet yang mengandung Carbopol dan hidroksipropil selulosa memiliki kekuatan adesif dan pelepasan obat yang lebih baik serta waktu retensi *in vitro* yang cukup baik (Muthumanikandar *et al.*, 2011). Formulasi tablet bukoadesif losartan juga telah diteliti oleh Koland *et al.* Pada penelitiannya Koland *et al.* menggunakan polimer HPMC, EC dan Eudragit RS 100 dan mukosa bukal babi untuk pengujian *ex-vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tablet yang mengandung HPMC dan Eudragit RS 100 memiliki kemampuan permeasi melewati mukosa bukal babi yang paling baik (Koland *et al.*, 2010).

d. *Tablet mouth dissolving*

Bentuk sediaan tablet yang cepat larut di mulut (*mouth dissolving tablet*) yang mengandung losartan dibuat oleh Kakade *et al.* dengan tujuan untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan mempercepat onset aksi obat. Jenis tablet ini dibuat dengan metode kempa langsung dengan menggunakan variasi bahan tambahan superdisintegrant berupa Polyplasdone XL 10, Crosscarmellose sodium dan Explotab. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula tablet yang mengandung 5 % superdisintegrant Polyplasdone XL 10 memiliki karakteristik yang paling baik (Kakade *et al.*, 2010).

e. *Tablet core press-coated*

Latha *et al.* telah melakukan penelitian mengenai formula tablet *core press-coated* losartan sebagai penghantaran obat *chronotherapeutic*. *Core press-coated tablet* (PCT) adalah formulasi yang terdiri dari sebuah tablet inti yang berisi zat aktif obat dan dikelilingi oleh lapisan luar polimer dan/ atau bahan pembantu yang dapat larut atau hancur perlahan-lahan untuk menghasilkan waktu *lag* yang diinginkan. *Chronotherapeutics* mengacu pada metode pengobatan di mana dalam ketersediaan *in vivo* obat diberi batas waktu agar sesuai dengan irama penyakit, dalam rangka mengoptimalkan hasil terapi dan meminimalkan efek samping. Sistem dirancang sedemikian rupa sehingga pelepasan obat dimodulasi dengan cara yang menjamin konsentrasi maksimum (C_{max}) obat dapat dicapai pada intensitas maksimum dari kondisi penyakit (Latha *et al.*, 2011).

2. *Microsphere*

Rout dan Nayak telah melakukan penelitian mengenai formula losartan dalam bentuk sediaan *microsphere*. Sediaan dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut emulsi W/O. Pada penelitiannya digunakan natrium alginate dan Acrycoat untuk menghasilkan *microsphere* (Rout dan Nayak, 2009). Rout *et al.* telah membandingkan metode pembuatan sediaan *microsphere* losartan dengan teknik penguapan pelarut emulsi W/O dengan teknik penguapan pelarut konvensional hasil penelitian menunjukkan teknik penguapan pelarut konvensional ternyata lebih baik dibandingkan dengan teknik penguapan pelarut emulsi W/O (Rout *et al.*, 2009).

3. *Transdermal*

Petkar dan Kuchekar telah melakukan penelitian mengenai pengaruh capsaicin terhadap transpor losartan dalam bentuk sediaan *patch* transdermal menggunakan bahan matriks yaitu Eudragit RL 100 dan Eudragit RS 100 serta PEG 400 sebagai *plastizicer*-nya (Petkar & Kuchekar, 2007). Thakur *et al.* juga telah melakukan penelitian mengenai formula transdermal losartan. Namun peneliti membuat sediaan transdermal dalam bentuk proniosom untuk mengatasi barrier penghalang kulit serta meningkatkan stabilitas sediaan. Proniosom dibuat menggunakan berbagai macam surfaktan *nonionic* seperti Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Tween 20, Tween 40 dan Tween 80 (Thakur *et al.*, 2009). Bagchi dan Dey meneliti mengenai formulasi, evaluasi secara *in vitro* serta uji iritasi sediaan transdermal losartan menggunakan kombinasi bahan etil selulosa, polivinil pirrolidon (PVP) dan HPMC sebagai

penyusun matriks, polivinil alkohol (PVA) sebagai *backing membrane* dan dibutil ftalat sebagai *plastizicer* (Bagchi dan Dey, 2010). Vijayan *et al.* meneliti mengenai pengembangan dan evaluasi secara *in vitro* bentuk sediaan transdermal losartan menggunakan kombinasi bahan metil selulosa, etil selulosa, karboksimetil selulosa (CMC), HPMC dan Eudragit RL 100 sebagai penyusun matriks, Tween 80 serta Span 80 sebagai *enhancer*, dan PEG 200 sebagai *plastizicer* (Vijayan *et al.*, 2010). Shams *et al.* meneliti mengenai farmakodinamik dari transdermal losartan untuk pengobatan hipertensi pada tikus galur wistar. Sistem transdermal yang digunakan adalah Eudragit E 100 dan polivinil pirrolidon VA 64 sebagai penyusun matriks, dibutil ftalat dan gliserol sebagai *plastizicer*, serta metil pirrolidon sebagai *enhancer* (Shams *et al.*, 2010). Patel *et al.* meneliti mengenai formulasi dan evaluasi *patch* transdermal losartan menggunakan bahan PVA dan PVP sebagai penyusun matriks serta PEG 200 sebagai *plastizicer* (Patel *et al.*, 2011).

4. Penghantaran secara nasal

Amoako-Tuffour *et al.* telah melakukan penelitian untuk mengetahui potensi losartan dihantarkan melalui sistem penghantaran melewati nasal. Hal ini dilakukan untuk meminimalkan masalah terkait pemberian losartan secara oral. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan uji permeasi losartan melalui epithelium respirasi manusia yaitu dengan menggunakan kultur sel Calu-3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa losartan berpotensi untuk diberikan melalui sistem penghantaran secara nasal (Amoako-Tuffour *et al.*, 2009).

KESIMPULAN

Berdasarkan khasiat dan karakteristik yang dimiliki losartan maka pengembangan bentuk sediaan dengan zat aktif losartan masih cukup menjanjikan. Penelitian berkaitan dengan pengembangan bentuk sediaan lebih difokuskan untuk meminimalkan metabolisme lintas pertama yang dialami losartan.

DAFTAR PUSTAKA

- Amoako-Tuffour, M., Yeung, P.K., Agu, R.U., 2009, Permeation of losartan across human respiratory epithelium: An in vitro study with Calu-3 cells, *Acta Pharm.*, 59: 395-405
- Bagchi, A., dan Dey, B.K., 2010, Formulation, in-vitro evaluations and skin irritation study of losartan potassium transdermal patches, *IJPS Summer*, 6 (3): 163-170
- Gollapudi, R., Javvaji, H., Tadikonda, R.R, Arpineni, V., 2011, Formulation and invitro evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium, *International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences*, 2(1): 31-36
- Kakade, S.M., Mannur, V.S., Ramani, K.B., Dhada, A.A., Naval, C.V., Bhagwat, A., 2010, Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of losartan potassium by direct compression techniques, *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 1(3): 290-295
- Koland, M., Charyulu, R.N., Prabhu, P., 2010, Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery: design and characterization, *Indian J.Pharm. Educ. Res.*, 44(4): 315-3233

- Latha, K., Uhumwangho, M.U., Sunil, S.A., Srikanth, M.V., Murthy, R.K.V., 2011, Development of an optimised losartan potassium press-coated tablets for chronotherapeutic drug delivery, *Trop J Pharm Res*, 10(5): 551-558
- Muthumanikandar, R.V., Edavalath, S., Robert, J.H., Mukerjee, R., Aneesh, T.V., 2011, Development and in vitro evaluation of buccoadhesive tablets of losartan potassium, *International Journal of Drug Delivery*, 3: 465-471
- Pande, S., Koland, M., Parikh, J.R., Solanki, A.B., Negi, G., Trivedi, R., 2010, Buccoadhesive tablets of losartan potassium: design and characterization, *IJPBA*, 1(2): 150-154
- Patel, S., Shah, N., Nagesh, C., Venkatesh, J.S., dan Shankraiah, M., 2011, Formulation and evaluation of transdermal patches of losartan potassium, *Pharmacologyonline*, 2: 50-57
- Pavithra, T.K., Harshitha, R., Panneer, K., Renuka, S., Prakash Rao, B., Narendra, C., 2010, Formulation and evaluation of hydrogel based oral controlled drug delivery system for antihypertensive drug, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2(8): 276-283
- Petkar, K.C., dan Kuchekar, B.S., 2007, In vitro percutaneous absorption of losartan potassium in human skin and prediction of human skin permeability, *DARU*, 15 (2): 53-60
- Prajapati, B.G., Patel K.R., 2010, Once-daily sustained-release matrix tablets of losartan potassium: formulation and in vitro evaluation, *International Journal of Medical and Clinical Research*, 1(1): 1-7
- Rout, P.K., Nayak, B.S., 2009, Statistical evaluation of losartan microspheres prepared by W/O emulsion method using factorial design and response surface methodology, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(4)
- Rout, P.K., Ghosh, A., Nayak, U.K., Nayak, B.S., 2009, Effect of method of preparation on physical properties and in vitro drug release profile of losartan microspheres – a comparative study, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1(1): 108-118
- Shams, M.S., Alam, M.I., Ali, A., Sultana, Y., Aqil, M., 2010, Pharmacodynamics of a losartan transdermal system for the treatment of hypertension, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(4): 385–392
- Shanmugam, S., Chakrahari, R., Sundaramoorthy, K., Ayyappan, T., Vetrivelan, T., 2011, Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of losartan potassium, *Int. J. PharmTech Res.*, 3(1): 526-234
- Sweetman, S.C. (Ed), 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference* 36th ed, Pharmaceutical Press, London
- Suman, A., Karthikeyan, D., Srikanth, V., Wormakar, V.V., 2011, Formulation and in vitro evaluation of losartan potassium floating tablets, *IJPRD*, 3(7): 96-106
- Thakur, R., Anwer, K., Shams, M.S., Ali, A., Khar, R.K., Shakeel, F., Taha, E.I., 2009, Proniosomal transdermal therapeutic system of losartan potassium: development and pharmacokinetic evaluation, *Journal of Drug Targeting*, 17(6): 442–449
- Vijayan, V., Sumanth, M.H., Suman, L., Vinay, T., Srinivasrao, D., dan Kumar, K.J., 2010, Development and physicochemical, in vitro evaluation of antihypertensive transdermal patches, *J.Pharm.Sci & Res.*, 2(3): 171-177

KESESUAIAN PEMILIHAN OBAT PADA PASIEN SIROSIS HEPATIK

Vitarani Dwi Ananda Ningrum*, Laila Fitriyani

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

*e-mail: vitarani.yusdianto@gmail.com

ABSTRAK

Sirosis hati adalah penyakit menahun yang mengenai seluruh organ hati, ditandai dengan pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Penyakit ini bersifat *irreversible* sehingga terapi yang digunakan adalah terapi simptomatis dan pengatasan komplikasi yang terjadi. Pemilihan obat yang tepat menjadi salah satu faktor yang harus dipertimbangkan dalam penatalaksanaan terapi pada pasien sirosis hepatic. Pemilihan obat yang tidak tepat dapat mengakibatkan kerusakan hati yang lebih parah. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil terapi serta kesesuaian pemilihan obat yang digunakan. Pengambilan data dilakukan secara *cross sectional* terhadap data sekunder berupa data rekam medik pasien yang menjalani rawat inap dengan diagnosa primer maupun sekunder sirosis hepatic. Penilaian kesesuaian pemilihan obat berdasarkan referensi yang sesuai. Tujuh puluh delapan dari 155 pasien memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan terapi obat yang digunakan terdiri dari terapi obat untuk penyakit komplikasi dan terapi obat untuk penyakit penyerta. Penyakit komplikasi yang terbanyak adalah varises esophagus dengan terapi obat terbanyak yaitu vitamin K (83,33 %). Penyakit penyerta terbanyak adalah stress ulkus dengan terapi obat terbanyak yaitu sukrafat (43,59 %). Sebanyak 21 pasien (26,92 %) mendapatkan jenis obat yang tidak sesuai. Kategori jenis obat yang tidak sesuai meliputi 25,64 % obat yang bersifat hepatotoksik, 1,28 % obat bersifat sedatif dan mempresipitasi ensefalopati hepatic.

Kata kunci: kesesuaian pemilihan obat, rawat inap, sirosis hepatic

ABSTRACT

Cirrhosis hepatic is a chronic liver diseases of the whole liver, characterized by the formation of the connective tissue accompanied by nodules. It is an irreversible disease, so that drug therapy are used as symptomatic therapy or treating complicated disease only. Selection of appropriate drugs is one factor that should be considered in therapeutic process of patients with cirrhosis hepatic, and inappropriate drugs may cause more severe liver damage. The purpose of this research was to determine drug therapy profiles and appropriateness of drug selection in cirrhosis hepatic patients. Data were collected by cross sectional study of secondary data of patients medical records in primary or secondary diagnosis of cirrhosis hepatic. Out of 155 cirrhosis hepatic patients, as many as 78 fulfilled inclusion criteria drug therapy used in patients with cirrhosis hepatic consists of drugs for complications and comorbidities disease. The most highest complications is esophageal varices which the most widely used drug is vitamin k (83.33 %). The most highest comorbidities is stress ulcer which the most widely used drug is sucralfate (43.59 %). Twenty one patients (26.92 %) received an inappropriate drug therapy, consist of 25.64 % hepatotoxic, 1.28 % sedative and precipitate hepatic encephalopathy.

Keywords: cirrhosis hepatic, drug selection appropriateness, inpatient

PENDAHULUAN

Sirosis hati adalah penyakit menahun yang mengenai seluruh organ hati, ditandai dengan pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Keadaan ini terjadi karena infeksi virus akut disertai terjadinya peradangan sel hati yang menyebabkan kematian sel. Lebih dari 40 % pasien sirosis bersifat asimtomatis. Data prevalensi sirosis hati di Indonesia belum ada, hanya terdapat laporan-laporan dari beberapa pusat pelayanan kesehatan pendidikan. Jumlah pasien sirosis hati sebanyak 819 (4 %) pasien dari seluruh pasien di Bagian Penyakit Dalam di Medan selama kurun waktu 4 tahun. Penyebab tertinggi sirosis hepatik di Indonesia adalah infeksi virus hepatitis B dan hepatitis C (Nurdzanah, 1996).

Terapi sirosis hati bergantung pada derajat komplikasi kegagalan hati dan hipertensi portal. Terapi farmakologi pasien dengan penyakit hati kronik perlu mempertimbangkan pilihan obat yang digunakan dan penyesuaian dosis yang diperlukan. Pemilihan terapi perlu dipantau dari segi kontraindikasi obat maupun obat-obat yang dapat memperburuk fungsi hati. Terdapat beberapa prinsip yang perlu diperhatikan dalam pemilihan obat untuk pasien sirosis hepatik yaitu menggunakan obat dengan jalur eliminasi melalui ginjal, menghindari penggunaan obat yang mendepresi susunan saraf pusat, diuretik tiazid dan diuretik kuat, obat-obat yang menyebabkan konstipasi, antikoagulan serta obat-obat hepatotoksik (Arif *et al.*, 1999).

Hati adalah organ yang paling bertanggung jawab dalam melaksanakan proses metabolisme obat. Pada sirosis hati terjadi penurunan kemampuan hati dalam metabolisme obat. Peresepan obat dalam bentuk *prodrug* adalah hal penting yang perlu dihindari karena pemberian obat dalam bentuk *prodrug* dapat mengakibatkan obat tidak bisa diubah menjadi bentuk aktifnya sehingga efek farmakologis yang diharapkan tidak tercapai. Obat-obat yang memiliki efek sedatif perlu dihindari karena obat tersebut dapat mengganggu penilaian status pasien atau bahkan dapat menimbulkan koma akibat depresi sistem saraf pusat yang berlebihan. Golongan antikoagulan oral juga perlu dihindari karena menyebabkan perdarahan gastrointestinal, obat yang memiliki efek antiplatelet dan toksik terhadap hati, obat yang mempengaruhi enzim hati karena obat-obat tersebut dapat mengganggu gambaran klinis dan dapat meningkatkan risiko toksisitas pada terapi secara bersamaan (Arif *et al.*, 1999).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengikuti rancangan studi *cross sectional* retrospektif bersifat deskriptif. Data diperoleh dari rekam medik pasien dengan diagnosis primer maupun sekunder sirosis hepatik di salah satu rumah sakit pemerintah. Populasi sasaran dalam penelitian ini adalah seluruh pasien sirosis hepatik dan mendapatkan terapi obat di Instalasi Penyakit Dalam salah satu rumah sakit pemerintah di Yogyakarta tahun 2008. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien sirosis hepatik yang mendapatkan terapi obat. Kriteria pemilihan obat dikatakan sesuai meliputi:

- a. obat tidak menginduksi hepatotoksitas,
- b. obat tidak bersifat sedatif dan tidak mempresipitasi hepatik ensefalopati,

- c. obat tidak menyebabkan perubahan fungsi platelet dan menginduksi perdarahan,
- d. obat tidak dalam bentuk *prodrug*.

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu sebanyak 78 pasien dari total populasi sebanyak 155 pasien. Sebanyak 77 data pasien tidak diikuti dalam penelitian karena data terapi obat dalam rekam medik yang tidak lengkap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien

Hasil penelitian menunjukkan persentase kejadian sirosis hepatik tertinggi yaitu pada rentang usia 58 - 71 tahun (33 %). Menurut Tarigan (1999), kejadian sirosis hepatik di Indonesia terbanyak terjadi pada dekade kelima. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Martinus (1999) di Padang yang melaporkan rata-rata umur penderita sirosis hepatik adalah $51,7 \pm 9,5$ tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan 55 % pasien adalah pria. Hasil ini sejalan dengan data yang sudah ada sebelumnya yang menunjukkan bahwa penderita sirosis hati lebih banyak diderita oleh kaum pria. Perbandingan kejadian sirosis hati antara pria dan wanita yang telah dilaporkan bervariasi, berkisar antara 1,75 – 4 : 1 (Tarigan, 1996; Martinus, 1999; Ratnasari, 2000).

Terapi sirosis hati secara umum bergantung pada derajat komplikasi kegagalan hati yang telah terjadi dan hipertensi portal. Kontrol pasien yang teratur pada fase dini akan dapat memperpanjang keadaan kompensasi dalam jangka panjang timbulnya komplikasi (Tarigan, 1996). Bila dilihat dari penatalaksanaan terapi sirosis hati, maka pengobatan sirosis hati hanya memperlambat atau mencegah kerusakan hati lebih lanjut dan pengobatan terhadap penyakit yang menyertai. Jenis terapi utama yang direkomendasikan pada pasien sirosis hati yaitu transplantasi hati.

Penggunaan obat pada penyakit komplikasi pada Sirosis hepatik

Asites dan Edema

Umumnya, hampir 50 % pasien sirosis hati akan mengalami asites dan edema sehingga diperlukan terapi diuretik untuk mengurangi jumlah cairan.

Tabel 1. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk asites dan edema pada pasien sirosis hepatik di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|------------------------|-----------------------------|---------------|----------------|
| Diuretika hemat kalium | Spironolakton | 23 | 29,49 |
| Diuretika kuat | Furosemid | 3 | 3,85 |
| Kombinasi | Spironolakton dan Furosemid | 34 | 43,59 |
| Pengganti plasma | Albumin | 13 | 16,67 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Terapi untuk asites disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Beberapa pasien dengan asites ringan efektif dengan pembatasan natrium atau pemberian diuretik satu atau dua kali seminggu. Pasien lain memerlukan terapi diuretik yang lebih intensif, pemantauan terhadap kadar elektrolit diperlukan dan rawat inap sesekali untuk memfasilitasi diuresis bahkan lebih efektif. Pengembangan asites refrakter (asites yang tidak dapat dikendalikan dengan tindakan

medikamentosa yang intensif) memiliki implikasi yang berat, dengan hanya 50 % dari pasien yang mampu bertahan hidup selama 6 bulan. Pembatasan asupan garam adalah terapi lini pertama pada penanganan ascites (David dan Wolf, 2010). Diuretik harus dipertimbangkan dalam terapi lini kedua.

Tabel 1 menunjukkan sebanyak 29,49 % (23 pasien) pasien sirosis hepatic dengan asites mendapatkan terapi spironolakton. Terapi lini pertama pada pasien sirosis hati dengan asites dan edema yaitu dengan istirahat dan diet rendah garam. Bila dengan istirahat dan diet tidak dapat diatasi maka dapat diberikan pengobatan diuretik berupa spironolakton. Spironolakton adalah antagonis aldosteron, bertindak terutama pada tubulus distal untuk meningkatkan natriuresis dan menghemat kalium. Spironolakton adalah obat pilihan dalam pengobatan awal asites karena sirosis. Efektivitas spironolakton tidak tergantung pada filtrasi atau sekresi melalui tubulus ginjal tetapi lebih dipengaruhi pada kadarnya dalam plasma. Studi terkontrol telah menemukan bahwa spironolakton mencapai suatu natriuresis dan diuresis lebih baik dibanding diuretik loop seperti furosemid. Dampak merugikan dari spironolakton termasuk hiperkalemia, ginekomastia dan menyusui. Diuretik hemat kalium lainnya termasuk amiloride dan triamterene dapat digunakan sebagai agen alternatif terutama pada pasien yang mengeluh ginekomastia. Hiperkalemia adalah komplikasi penting yang sering membatasi penggunaan spironolakton dalam pengobatan asites (Corwin dan Elizabeth, 1997; David, C dan Wolf, 2010; Irsan dan Tities, 2008).

Furosemid dapat digunakan sebagai agen tunggal atau dalam kombinasi dengan spironolakton. Kombinasi antara spironolakton dan furosemid dapat meminimalkan hiperkalemia yang disebabkan oleh spironolakton. Pemberian spironolakton dapat dikombinasi dengan furosemid selama beberapa hari pertama untuk meningkatkan natriuresis, terutama ketika edema perifer terjadi. Kombinasi tersebut harus digunakan dengan hati-hati karena risiko diuresis yang berlebihan yang dapat menyebabkan gagal ginjal prerenal (Corwin dan Elizabeth, 1997).

Sebanyak 43,59 % pasien sirosis hati dengan asites dan edema mendapat terapi kombinasi spironolakton dan furosemid. Pasien sirosis hepatic dengan volume asites yang besar biasanya disertai dengan retensi natrium berat sehingga cairan asites terakumulasi dengan cepat meskipun dengan pembatasan asupan natrium. Terapi diuretik tidak efektif dalam mengendalikan asites pada sekitar 5 – 10 % pasien. Pasien dengan asites berat mungkin perlu menjalani paracentesis volume besar untuk menghilangkan gejala ketidaknyamanan di perut, anoreksia, dan dyspnea. Prosedur ini juga dapat membantu mengurangi risiko pecahnya hernia. Paracentesis volume besar dianggap aman pada pasien dengan edema perifer dan pada pasien yang tidak berespon dengan penggunaan diuretik. Pengeluaran cairan asites bisa hingga 4 - 6 liter dan dilindungi dengan pemberian albumin, karena pengeluaran cairan dalam jumlah besar tanpa pemberian pengembang plasma akan berdampak pada gangguan sirkulasi yang ditandai dengan penurunan volume darah arteri efektif. Dampak klinis yang terlihat adalah berupa rekurensi asites yang cepat. Pemberian pengembang plasma seperti albumin dianjurkan untuk mencegah komplikasi pada paracentesis volume besar (Anonim, 1998).

Berdasarkan Tabel 1 sebanyak 16,67 % pasien mendapat terapi albumin. Sejak beberapa dekade yang lalu infus albumin merupakan bagian dari penatalaksanaan terapi pada pasien sirosis hepatic dengan asites. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi pembentukan asites dan atau

perbaiki sirkulasi dan fungsi ginjal. Pemberian infus albumin pada pasien sirosis sampai saat ini masih diperdebatkan karena hanya berdasarkan pengalaman klinis, tidak didukung oleh penelitian prospektif, biaya mahal, ketersediaan terbatas dan berdasarkan suatu meta-analisis, albumin justru meningkatkan mortalitas pada pasien kritis.

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers telah melakukan meta-analisis terhadap 30 penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) yang membandingkan pemberian albumin atau fraksi protein plasma dengan kristaloid pada 1.419 pasien kritis dengan hipovolemia, luka bakar atau hipoalbuminemia. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat bukti albumin dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien. Risiko kematian pada pasien yang mendapatkan albumin 6 % (95 % CI; 3 % sampai 9 %) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan albumin. Dari meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa pemakaian albumin pada pasien kritis penting untuk diteliti kembali (Anonim, 1998).

Varises Esofagus

Perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) merupakan keadaan gawat darurat yang sering dijumpai di tiap rumah sakit di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Perdarahan dapat terjadi karena pecahnya varises esophagus, gastritis erosif, atau ulkus peptikum. Perdarahan SCBA dapat bermanifestasi sebagai hematemesis, melena, atau keduanya. Di Indonesia sebagian besar hematemesis disebabkan oleh pecahnya varises esophagus yang terjadi pada pasien sirosis hati (Arif *et al.*, 1999).

Tabel 2. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk varises esophagus pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---------------|-------------------------------|---------------|----------------|
| Vitamin | Vitamin K | 65 | 83,33 |
| Hemostatik | Asam traneksamat | 26 | 33,33 |
| | Okreotid | 15 | 19,23 |
| | Somastatin | 3 | 3,85 |
| Laksatif | Laktulosa | 33 | 42,31 |
| | Fenoltalein | 4 | 5,13 |
| Antibiotik | Polimiksin B sulfat | 40 | 51,28 |
| | Sefotaksim | 33 | 42,31 |
| | Siprofloksasin | 7 | 8,97 |
| | Seftazidin | 3 | 3,85 |
| | Sefadroksil | 1 | 1,28 |
| | Seftriakson | 4 | 5,13 |
| | Amoksisilin trihidrat | 1 | 1,28 |
| | Sefiksim | 1 | 1,28 |
| | Amoksisilin-as. klavulanat | 1 | 1,28 |
| | Sefpirom | 1 | 1,28 |
| Beta bloker | Propranolol | 38 | 48,72 |
| Nitrat | ISMO | 5 | 6,41 |
| Lain-lain | L-ornithine L-aspartate | 14 | 17,95 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Sebanyak 42,31 % pasien mendapatkan terapi laktulosa. Salah satu hal yang dikhawatirkan pada pasien sirosis hepatic yang mengalami varises esophagus adalah terjadinya koma hepatic akibat pencernaan darah pasien di dalam kolon oleh bakteri saluran cerna sehingga

diberikan pencahar atau laksan agar darah yang berada di dalam saluran pencernaan pasien dapat dikeluarkan dengan cepat (Arif *et al.*, 1999). Sebanyak 83,33 % pasien mendapatkan terapi vitamin K. Pada pasien sirosis hati terdapat gangguan pembekuan darah. Gangguan pembekuan darah terjadi karena terganggunya sintesa sel hati yang berakibat pada menurunnya faktor pembekuan darah. Pada perdarahan saluran cerna ini terdapat gangguan hemostatis berupa defisiensi kompleks protombin sehingga diberikan vitamin K yang dapat memperbaiki masa protombin, dan bila diduga terdapat fibrinolisis sekunder dapat diberikan asam traneksamat parenteral (Arif *et al.*, 1999).

Pemberian obat yang bersifat vasoaktif akan mengurangi aliran darah splanknikus sehingga diharapkan proses perdarahan berkurang atau berhenti. Obat-obat yang dapat digunakan untuk mengelola perdarahan akut yaitu somastatin atau okreotid. Baik somastatin dan okreotid banyak digunakan dalam pengobatan varises esophagus karena obat tersebut dapat mengurangi aliran darah splanknikus sehingga mengurangi tekanan portal dan varises tanpa efek samping yang signifikan. Penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) menguji efektivitas okreotide dibanding plasebo pada 383 pasien yang dipilih secara acak. Selama 5 hari pasien diterapi okreotide atau plasebo. Sebanyak 58 % pasien menunjukkan terkendalinya episode perdarahan dalam kelompok okreotide dibandingkan pada kelompok yang mendapat plasebo yaitu sebanyak 60 %. Penelitian yang membandingkan kedua obat tersebut telah menunjukkan sedikit perbedaan statistik, meskipun berdasarkan profil efek samping umumnya lebih merekomendasikan penggunaan somastatin dibandingkan okreotid (David dan Lucy, 2001). Infeksi bakteri merupakan komplikasi serius yang ditemukan pada pasien sirosis hepatik, khususnya yang disertai dengan perdarahan gastrointestinal atas (UGB). Infeksi bakteri dan syok septic bertanggung jawab untuk 39% dari kematian pada pasien ini. Jenis infeksi bakteri yang umumnya mempengaruhi pasien sirosis setelah perdarahan gastrointestinal adalah peritonitis bakteri spontan (PBS) yang paling menonjol. Pada pasien ini kejadian infeksi bakteri mencapai 20 – 50 %, sedangkan kejadian PBS bervariasi 7 – 20 %. Selanjutnya, jika hanya mempertimbangkan pasien dengan asites dan perdarahan gastrointestinal, kejadian PBS masih lebih tinggi, bervariasi dari 30 – 50 %. Risiko infeksi bakteri tidak sama untuk semua pasien sirosis dengan perdarahan gastrointestinal atas. Risiko lebih tinggi pada pasien dengan penyakit lanjut dan pada pasien dengan episode perdarahan berulang (Delvone dan Raymundo, 2002).

Penggunaan antibiotik profilaksis harus dipertimbangkan untuk pasien dengan risiko tinggi mengalami infeksi bakteri. Pasien sirosis dengan UGB, asites, dan konsentrasi protein rendah sangat rentan terhadap risiko komplikasi infeksi serius. Studi kontrol pertama, melibatkan 149 pasien UGB, diterbitkan pada tahun 1985. Evaluasi dekontaminasi usus dengan pemberian antibiotik yang tidak diabsorpsi oral (gentamisin, vankomisin atau neomisin, colistin, dan nistatin), dimulai pada saat masuk dan dipertahankan selama 48 jam setelah terjadinya UGB. Kejadian infeksi yang disebabkan oleh organisme enterik, terutama bakterimia, PBS, dan infeksi saluran kemih, secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien yang menerima antibiotik nonabsorbable, dibandingkan dengan kontrol yang tidak menerima antibiotik profilaksis (34,7 % vs 16,2 %; $P < 0,025$), sedangkan kejadian infeksi bakteri yang disebabkan oleh organisme non enterik serupa pada kedua kelompok (Delvone dan Raymundo, 2002). Studi prospektif lain, yang dilakukan pada 64 pasien, mengevaluasi profilaksis dari infeksi bakteri pada pasien sirosis hepatik

yang berisiko tinggi mengalami infeksi bakteri dan menyimpulkan bahwa antibiotik profilaksis (dengan amoksisilin, asam klavulanat, dan siprofloksasin) adalah efektif dalam mencegah infeksi bakteri dan mengurangi tingkat infeksi (52,9 % vs 18,2 %, $P < 0,001$). Sebanyak 120 pasien menggunakan siprofloksasin, selama 7 hari berturut-turut dengan dosis 500 mg dua kali sehari, diberikan melalui pipa nasogastrik. Ada penurunan yang signifikan pada kejadian bakterimia, PBS, dan infeksi saluran kemih pada kelompok yang dirawat dengan siprofloksasin dibandingkan dengan kelompok plasebo (5 vs 45 %, 3,3 % vs 13 % dan 5 % vs 18 %, masing-masing). Secara umum, infeksi kurang sering terjadi pada kelompok perlakuan (45 % vs 10 %, $P < 0,001$) (Delvone dan Raymundo, 2002).

Pada tahun 1999, konsolidasi dari lima uji klinis dan menerbitkan sebuah meta-analisis, melibatkan 534 pasien. Mereka menyimpulkan bahwa antibiotik profilaksis secara signifikan meningkatkan persentase rata-rata pasien bebas dari infeksi (32 %, $P < 0,001$; CI 95 % : 2,1 - 12,6), dan mencegah bakterimia dan/ atau PBS (19 %, $P < 0,001$; CI 95 % : 11 - 26), dan juga secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup rata-rata (9,1 %, CI 95 % 2,9 - 15,3 $P = 0,004$) (Delvone dan Raymundo, 2002). Pemberian β bloker nonselektif disertai dengan isosorbid mononitrat dapat menurunkan tekanan portal dan efektif dalam pencegahan perdarahan pertama dan mencegah terulangnya perdarahan. Di RSUD Dr. Sutomo Surabaya, obat-obat penyekat beta yang nonkardioselektif ini (propranolol) telah dipakai secara rutin pada pasien sirosis hati pasca perdarahan varises esophagus dengan hasil yang memuaskan (Kusumobroto dan Hernomo, 1996).

Peritonitis bakteri spontan

Peritonitis bakteri spontan (PBS) atau disebut juga peritonitis primer didefinisikan sebagai infeksi pada peritoneum tanpa adanya sumber infeksi lokal. Penyakit ini merupakan komplikasi yang sering timbul pada penderita sirosis hati yang disertai dengan adanya asites. Pasien dengan asites yang telah diikuti secara prospektif untuk satu tahun memiliki insiden 10 % sampai 25 % mengalami setidaknya satu episode PBS selama jangka waktu tersebut. Ketika pasien dengan asites menjalani rutinitas paracentesis, kejadian PBS aktif berkisar dari 10 % menjadi 27 % pada saat masuk rumah sakit (Caesar dan Randolph, 2009).

Tabel 3. Antibiotik yang digunakan untuk peritonitis bakteri spontan pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

| Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|-----------------------------|---------------|----------------|
| Sefotaksim | 9 | 11,54 |
| Siprofloksasin | 3 | 3,85 |
| Seftriakson | 2 | 2,56 |
| Amoksisilin-asam klavulanat | 2 | 2,56 |
| Sefoperazon | 1 | 1,28 |
| Moksifloksasin | 1 | 1,28 |
| Sefiksime | 1 | 1,28 |

*Catatan : persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Kemunculan dari PBS bersifat independen dari etiologi penyakit hati. Hal ini terjadi pada 10 - 30% dari pasien rawat inap dan terjadi kematian pada lebih dari 90 % pasien. Namun, dengan

pengenalan awal penyakit dan pengobatan antibiotik cepat dan tepat, kematian di rumah sakit untuk sebuah episode dari PBS telah berkurang menjadi sekitar 20 % (Syed *et al.*, 2007).

Berdasarkan Tabel 3 antibiotik yang paling banyak digunakan dalam penanganan spontaneous bakteri peritonitis (PBS) adalah sefotaksim (53,85 %). Pada tahun 2000, *The Internasional Ascites Club* menerbitkan dokumen konsensus manajemen, diagnosis, dan pencegahan PBS. Pedoman tersebut merekomendasikan beberapa antibiotik yang dapat digunakan untuk pengobatan empiris, seperti sefotaksim, seftizoksim, sefonicid, seftriakson, seftazidim, dan amoksisilin asam klavulanat. Dalam beberapa penelitian, antibiotik ini menunjukkan tingkat keberhasilan yang sama, mulai dari 77 % sampai 93 %. Namun, karena peningkatan risiko nefrotoksisitas, penggunaan antibiotik yang dikombinasikan dengan aminoglikosida tidak dianjurkan (Caesar dan Randolph, 2009). Pada tahun 1985, hasil penelitian menunjukkan bahwa sefotaksim, suatu antibiotika generasi ketiga dari sefalosporin, mencapai penyembuhan di episode PBS untuk 85 % pasien dibandingkan dengan 56 % dari pasien yang menerima ampisilin dikombinasi dengan tobramycin. Tidak ada penurunan fungsi ginjal dan efek samping yang dilaporkan berkaitan dengan penggunaan sefotaksim. Sejak saat itu sefotaksim telah menjadi pilihan terapi antibiotik empiris untuk pengobatan PBS. Penelitian yang lebih baru telah menunjukkan bahwa regimen dosis dan durasi pengobatan dengan sefotaksim dapat dikurangi dengan hasil yang sangat baik (David dan Wolf, 2010).

Penelitian menunjukkan bahwa sefotaksim dengan dosis 2 g setiap 12 jam adalah sama efektifnya dengan 2 g setiap 6 jam sehingga sefotaksim dengan dosis 2 g setiap 12 jam lebih efisien dari segi biaya untuk PBS (Caesar dan Randolph, 2009). Dalam upaya untuk memvalidasi rekomendasi dari *Internasional Ascites Group*, evaluasi 38 episode PBS dari 32 pasien. Sesuai dengan pedoman, pasien dirawat secara empiris dengan sefotaksim dengan dosis 2 gram setiap 8 jam minimal selama 5 hari. Pasien yang tidak merespon pengobatan dialihkan sesuai dengan data hasil kultur atau hasil empiris mereka. Sefotaksim tidak berhasil dalam 41 % pasien, sehingga mengharuskan beralih ke terapi alternatif. Data hasil kultur yang dapat diperoleh dalam 9 episode PBS, empat diantaranya adalah isolate dengan resistensi sefotaksim diketahui (ESBL-positif *E.coli*, *Enterobacter* dan *Enterokokus*) atau kerentanan yang cukup (*Staphylococcus aureus*). Para peneliti menyarankan bahwa temuan mereka mendukung kemungkinan bahwa mikroba penyebab perubahan PBS dari waktu ke waktu. Akibatnya terapi empiris untuk PBS mungkin perlu ditentukan oleh pola lokal resistensi bakteri. Oleh karena itu, penggunaan awal sefalosporin generasi ketiga mungkin tidak lagi optimal (Caesar dan Randolph, 2009).

Penelitian uji efektivitas dari terapi seftriakson untuk PBS. Tiga puluh tiga pasien menerima seftriakson 1 g setiap 12 jam selama lima hari. PBS teratasi setelah lima hari terapi pada 73 % pasien. Total resolusi setelah terapi berkepanjangan dicapai di 94 % dari pasien. Angka kematian di rumah sakit adalah 12 %. Sebanyak 7,69 % pasien mendapat terapi seftriakson. Evaluasi efektifitas siprofloksasin dibandingkan dengan seftazidim pada 116 pasien PBS. Siprofloksasin diberikan 200 mg IV dua kali sehari dan diubah menjadi 500 mg secara oral dua kali sehari ketika tanda-tanda klinis infeksi dari mereka menghilang. Seftazidim diberikan dengan dosis 2 g dua kali sehari. Dosis kedua antibiotik telah disesuaikan pada pasien dengan gagal ginjal. Infeksi diselesaikan dalam 80 % pasien yang menerima siprofloksasin dan 84 % pasien yang

menerima seftazidim. Transformer terapi dicapai pada 82 % pasien yang menerima siprofloksasin setelah durasi rata-rata 5,2 hari dan itu memungkinkan meringankan debit awal dari rumah sakit atau rata-rata rawat inap kurang dari enam hari dan penghematan biaya rata-rata 1,150 Euros (sekitar \$ 1.400) (Caesardan Randolph, 2009). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terapi obat yang paling banyak digunakan dalam penanganan PBS pada pasien sirosis hepatic adalah sefotaksim yaitu sebesar 11,54 %.

Ensefalopati hepatic

Ensefalopati hepatic adalah suatu sindrom neuropsikiatri yang kompleks yang terjadi karena menumpuknya senyawa nitrogen yang berasal dari saluran cerna di sirkulasi sistemik. Senyawa ini akan masuk ke sistem saraf pusat dan berakibat pada perilaku dan kesadaran. Manifestasi dari ensefalopati hati bervariasi dari kelainan mental yang hanya dapat dideteksi dengan test psikologi sampai ke koma yang dalam (Delvone dan Raymundo, 2002). Ensefalopati bisa timbul spontan atau akibat faktor pencetus. Pencetus ensefalopati yaitu obat-obatan, perdarahan saluran cerna, gangguan keseimbangan elektrolit, asupan protein berlebihan, infeksi dan konstipasi serta gangguan ginjal.

Tabel 4. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk ensefalopati hepatic pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Laksatif | Laktulosa | 17 | 21,79 |
| Antibiotik | Metronidazol | 3 | 3,85 |
| Lain-lain | L-ornithine L-aspartate | 7 | 8,97 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Selain dengan terapi obat, pasien juga diberikan terapi suportif seperti pemberian oksigen dan infus amin protein melalui diet untuk pasien gangguan hati kronik. Pemberian protein perlu diatur karena protein yang berlebihan akan berubah menjadi ammonia. Ammonia ini akan masuk ke otak dan menyebabkan ensefalopati hepatic karena hati tidak mampu membersihkan dan mengubah menjadi urea kemudian dikeluarkan melalui ginjal. Tabel 4 menunjukkan sebanyak 21,79 % pasien mendapatkan terapi laktulosa yang dimaksudkan untuk mendapatkan defekasi 2 x sehari. Laktulosa (beta galactosida fructose) dan lactilol (beta-galactosidosorbitol) adalah disakarida yang tidak diabsorpsi yang telah umum digunakan secara klinis sejak awal 1970 an. Laktulosa dan lactilol terdegradasi oleh bakteri usus menjadi asam laktat dan asam organik lainnya (David dan Wolf, 2010).

Laktulosa berfungsi untuk menghambat produksi ammonia usus dengan sejumlah mekanisme. Laktulosa yang dikonversi menjadi asam laktat menyebabkan pengasaman dari lumen usus. Hal ini mendorong konversi dari bagian NH_4^+ menjadi NH_3 dan mendorong perpindahan NH_3 dari jaringan ke lumen. Pengasaman dari ammoniagenik koliform usus terhambat, menyebabkan peningkatan laktobasilus nonammoniagenik. Laktulosa juga bekerja sebagai laksatif yang akan mengurangi beban bakteri kolon (David dan Wolf, 2010). Perlu kewaspadaan tinggi pada peresapan laktulosa. Overdosis dapat menyebabkan lumpuh, diare berat, gangguan elektrolit, dan hipovolemia. Hipovolemia yang cukup berat dapat menyebabkan ensefalopati. Laktulosa telah

menjadi subyek puluhan uji klinis selama 4 dekade. Banyak uji coba sederhana menunjukkan efektivitas laktulosa dalam pengobatan ensefalopati hepatic. Namun, suatu meta-analisis bertentangan dengan penelitian ini. Suatu penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) kualitas tinggi, laktulosa tidak lebih efektif dibandingkan plasebo dalam memperbaiki gejala ensefalopati. Dalam uji membandingkan laktulosa dengan antibiotik (misalnya, neomisin, rifaximin), laktulosa sebenarnya lebih rendah daripada terapi antibiotik (David dan Wolf, 2010).

Antibiotik yang tidak diabsorpsi digunakan sebagai terapi lini kedua untuk pasien yang tidak berespon dengan pemberian laktulosa. Neomisin secara tradisional telah digunakan untuk mengurangi populasi uraese yang mengandung bakteri dalam lumen kolon sejak episode akut dari ensefalopati hepatic. Efektivitas neomisin mirip dengan laktulosa. Sebagian kecil obat ini diserap dari saluran pencernaan dan dapat menyebabkan efek ototoksik dan nefrotoksik, terutama dengan penggunaan terus-menerus selama beberapa bulan. Selain itu neomisin mempengaruhi mukosa usus kecil, mengganggu aktivitas glutaminase dalam vili usus. Penggunaan neomisin harus dihindari dalam pengelolaan jangka panjang pasien dengan ensefalopati hepatic. Metronidazol dapat digunakan sebagai alternatif dari neomisin karena metronidazol mempunyai khasiat yang mirip dengan neomisin, meskipun gangguan pencernaan dan efek samping sistemik membatasi penggunaan agen ini untuk waktu yang lebih lama. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 3,85 % pasien mendapat terapi metronidazol (David *et al.*, 2004).

L-ornithine L-aspartate tersedia di Eropa dengan dua bentuk sediaan yaitu intravena dan oral. L-ornithine L-aspartate adalah garam stabil dari 2 konstituen asam amino. L-ornithine menstimulasi siklus urea yang dapat mengakibatkan eliminasi ammonia. Baik L-ornithine dan L-aspartate keduanya adalah substrat untuk glutamate transaminase. Hasil penggunaan kedua zat tersebut dapat mengakibatkan peningkatan kadar glutamat. Ammonia ini kemudian digunakan dalam konversi glutamat menjadi glutamine oleh sintesis glutamine. L-ornithine L-aspartate ditemukan lebih efektif dalam mengobati ensefalopati hati disejumlah percobaan di Eropa (David dan Wolf, 2010). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi obat yang paling banyak digunakan dalam penanganan ensefalopati hepatic pada pasien sirosis hepatic adalah laktulosa yaitu sebesar 21,79 %.

Hipertensi portal

Tekanan portal normal berkisar antara 5 - 10 mmHg. Hipertensi portal timbul bila terdapat kenaikan tekanan dalam sistem portal yang sifatnya menetap diatas harga normal. Disebut hipertensi portal bila tekanan portal lebih dari 12 – 15 mmHg dibandingkan tekanan di vena cava (Kusumobroto dan Hernomo, 1996).

Tabel 5. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk hipertensi portal pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|----------------|-------------|---------------|----------------|
| β bloker | Propranolol | 38 | 48,72 |
| Nitrat | ISMO | 5 | 6,41 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Terapi profilaksis primer utama adalah penggunaan agen blokade nonselective β -adrenergik seperti propranolol atau nadolol. Berdasarkan Tabel 5, sebanyak 48,72 % pasien mendapat terapi propranolol. Penurunan *cardiac output* (blokade β_1 -adrenoreseptor) dan vasokonstriksi splanknikus (blokade adrenoreseptor vasodilator dari sirkulasi splanknikus) terjadi pada penggunaan obat golongan ini.

Suatu meta analisis dari 11 penelitian RCT menunjukkan penurunan kejadian pendarahan ulang (21 %) pada penggunaan β -bloker jika dibandingkan kelompok kontrol dan sebanyak 5,4 % menunjukkan perbaikan dalam 2 tahun. Profilaksis sekunder dengan β -bloker juga menunjukkan penurunan kematian (7,4 %) akibat pendarahan ulang. Sepuluh penelitian melibatkan penggunaan propranolol; 1 penelitian menggunakan nadolol. Pasien yang mendapatkan golongan β -bloker mengalami efek samping signifikan (22 % berbanding 9 %), dengan 5,7 % membutuhkan penghentian terapi β -bloker (Bernard B, Le Brec D, Mathurin P. *et al* 1997).

Isosorbid mononitrat (ISMN/ISMO) adalah vasodilator yang telah terbukti mengurangi HVPG dalam administrasi akut tetapi secara signifikan kurang efektif setelah pemberian jangka panjang karena kemungkinan faktor toleransi pasien. Vasodilator juga mengurangi tekanan dari varises esophagus. Perhatian utama pada pasien dengan sirosis lanjut adalah bahwa vasodilator dapat menurunkan tekanan darah arteri dan meningkatkan aktivasi sistem vasoaktif endogen yang dapat menyebabkan retensi natrium dan air.

Sebuah penelitian melaporkan ISMN/ISMO sama efektifnya dengan propranolol dalam mencegah perdarahan varises pertama, tetapi pemantauan jangka panjang dari pasien menunjukkan tingkat kematian yang lebih tinggi pada pasien berusia diatas 50 tahun pada kelompok yang menerima ISMO. Data yang tersedia tidak mendukung penggunaan ISMO sebagai monoterapi untuk profilaksis primer, bahkan pada pasien dengan kontraindikasi atau intoleransi terhadap β bloker (David and Wolf, 2010).

Penggunaan obat pada penyakit penyerta

Tiga jenis penyakit penyerta dengan prevalensi tertinggi yaitu diabetes stress ulkus, diabetes mellitus, dan hipertensi. Tingkat prevalensi setiap penyakit penyerta disertai pengobatannya seperti tertera pada Tabel 6, Tabel 7, dan Tabel 8.

Stress ulkus (stress ulcer) adalah suatu sindrom yang ditandai dengan adanya perdarahan akut atau perforasi saluran cerna bagian atas akibat kerusakan mukosa pada pasien yang menderita penyakit kritis atau trauma yang berat. Pengobatan stress ulkus biasanya dimulai dengan pencegahan. Pasien stress ulkus dapat diberikan terapi yang dapat mengendalikan sekresi asam lambung agar tidak berpotensi menimbulkan perdarahan saluran cerna.

Tabel 6. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk stress ulkus pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|-----------------------------------|-------------------|---------------|----------------|
| Penghambat pompa proton | Omeprazole | 29 | 37,18 |
| | Lansoprazol | 11 | 14,10 |
| Antasida | Antasida | 5 | 6,41 |
| | Sukralfat | 34 | 43,59 |
| | Pantoprazol | 15 | 19,23 |
| | Magaldrat | 2 | 2,56 |
| | Esomeprazol | 6 | 7,69 |
| | Metilpolisiloksan | 3 | 3,85 |
| Antagonis reseptor H ₂ | Rebamipid | 1 | 1,28 |
| | Ranitidin | 31 | 39,74 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Tabel 7. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk diabetes melitus pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|-------------------|------------|---------------|----------------|
| Insulin | Insulin | 27 | 34,62 |
| Antidiabetik oral | Glimepirid | 1 | 1,28 |
| | Glikuidon | 1 | 1,28 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Hasil penelitian menunjukkan bahwa antidiabetik yang digunakan ada dua macam yaitu insulin dan antidiabetik oral. Sebanyak 34,62 % pasien sirosis hati dengan diabetes melitus tipe 2 mendapatkan terapi insulin dan 2,56 % mendapat terapi antidiabetik oral. Dalam jangka pendek penatalaksanaan DM bertujuan untuk menghilangkan keluhan/gejala DM. Tujuan jangka panjangnya adalah mencegah komplikasi. Tujuan tersebut dilaksanakan dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, dan insulin. Kerangka utama penatalaksanaan DM yaitu perencanaan makanan, latihan jasmani, dan bila perlu obat antidiabetes (Arif *et al.*, 1999).

Tabel 8. Golongan dan jenis obat yang digunakan untuk hipertensi pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|------------------------|---------------|---------------|----------------|
| β bloker | Propranolol | 3 | 3,85 |
| ACE inhibitor | Kaptopril | 1 | 1,28 |
| | Lisinopril | 1 | 1,28 |
| CCB | Amlodipin | 2 | 2,56 |
| Antagonis angiotensi 2 | Valsartan | 4 | 5,13 |
| Diuretik hemat kalium | Spironolakton | 1 | 1,28 |

*Catatan : persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Penderita prehipertensi dan hipertensi sebaiknya dianjurkan untuk memodifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, melakukan diet makanan yang diambil dari *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), mengurangi asupan natrium hingga lebih kecil sama dengan 2,4 g/hari, melakukan aktivitas fisik seperti erobik, mengurangi konsumsi alkohol dan menghentikan kebiasaan merokok (Arif *et al.*, 1999). Pembatasan asupan natrium menjadi lebih ketat ketika pasien juga mengalami kondisi patologis yang memerlukan restriksi asupan cairan, seperti pada pasien sirosis hepatic yang disertai komplikasi ascites.

Kesesuaian Pemilihan Obat

Hati adalah organ vital yang memiliki fungsi yang beragam. Hati memainkan peran penting tidak hanya dalam sintesis, metabolisme dan penyimpanan tetapi juga dalam detoksifikasi senyawa endogen dan eksogen dan mengkonversi mereka menjadi zat yang kurang beracun untuk diekskresikan. Hepatotoksitas menyiratkan kerusakan hati akibat bahan kimia. Agen kimia seperti yang digunakan di laboratorium dan industri, bahan kimia alami dan obat herbal dapat menyebabkan hepatotoksitas.

Obat yang bersifat hepatotoksik

Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati terletak diantara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolisme obat. Hepatotoksitas imbas obat merupakan komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap obat yang diberikan, karena hati merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk ke tubuh.

Tabel 9. Golongan dan jenis obat yang bersifat hepatotoksik pada pasien sirosis hepatic di rumah sakit tempat penelitian selama Januari-Desember 2008

| Golongan Obat | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---------------|-----------------------------|---------------|----------------|
| ACEI | Kaptopril | 1 | 1,28 |
| Antipirai | Allupurinol | 6 | 7,69 |
| Analgesik | Parasetamol | 1 | 1,28 |
| Antibiotik | Siprofloksasin | 11 | 14,10 |
| | Amoksisilin-asam klavulanat | 1 | 1,28 |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

Penggunaan obat yang mengandung parasetamol pada pasien sirosis hati kurang tepat, walaupun penggunaannya hanya jika perlu karena parasetamol dapat mengakibatkan hepatotoksitas. Pada pasien sirosis hati terjadi penurunan fungsi dan efektivitas hati dalam hal memperlakukan obat dan terjadi perubahan farmakokinetika dan farmakodinamika sehingga penggunaan parasetamol akan memperburuk kondisi klinis pasien. Asetaminofen (parasetamol) adalah salah satu analgesik yang paling umum digunakan. Secara efektif mengurangi demam dan nyeri ringan sampai sedang, dan dianggap secara umum sebagai obat yang sangat aman.

Cedera hati dengan asetaminofen tidak hanya berhubungan dengan overdosis atau penggunaan dosis tinggi, melainkan dapat ditemui dengan penggunaan kronis pada dosis rendah (<4g/hari), khususnya dihadapan faktor predisposisi lain, seperti konsumsi alkohol kronis. Kerusakan hati setelah proses pencernaan asetaminofen bukan karena obat itu sendiri, melainkan karena metabolit beracun yang dihasilkan melalui sitokrom P₄₅₀ kelompok enzim dalam hati. Metabolit ini biasanya tidak berbahaya diberikan melalui interaksi dengan antioksidan endogen, glutathione. Namun, bila ada kelebihan produksi dari metabolit acetaminophen, cadangan glutathione di dalam hati menjadi habis, dan metabolit mulai menumpuk dan menyebabkan cedera jaringan (Kshirsagar *et al.*, 2009).

Faktor-faktor tertentu dapat menyebabkan pasien berada pada risiko tinggi mengalami toksisitas asetaminofen. Penyakit seperti alkoholisme, malnutrisi, HIV, dan kanker yang berhubungan dengan kekurangan glutathione. Penggunaan etanol kronis telah dikaitkan dengan

peningkatan risiko asetaminofen hepatosisitas. Cedera hati dapat diatasi melalui pemberian *N-acetylcysteine*, dengan mengisi tingkat glutathione hati (Algren, 2008).

Penggunaan *N-acetylcysteine* (NAC) untuk pengobatan keracunan asetaminofen berasal dari Inggris ditahun 1970-an. Beberapa penelitian membuktikan bahwa NAC telah terbukti efektif dalam pengobatan keracunan asetaminofen. Penelitian awal pada hewan menunjukkan NAC mengurangi atau mencegah hepatotoksitas. Sebuah uji coba secara acak mengevaluasi efektivitas NAC dalam pengobatan pasien dengan kegagalan hati fulminan yang disebabkan asetaminofen. Setelah uji coba awal NAC menunjukkan hasil yang menjanjikan, selanjutnya dilakukan penelitian dengan menggunakan subjek manusia yang terdiri dari studi observasional karena kekhawatiran etis menahan pengobatan yang dapat menyelamatkan jiwa. Oleh karena itu, tidak ada penelitian *randomized controlled trials* (RCT) yang mengevaluasi terapi NAC untuk pencegahan hepatotoksitas yang disebabkan asetaminofen. Banyak percobaan untuk menilai efektivitas NAC hanya berdasarkan sejarah hasil kontrol pasien (Algren, 2008).

Menurut catatan berbagai kajian restosfektif di negara-negara Eropa dan Amerika Serikat, antibiotik adalah agen yang paling umum menyebabkan cedera pada hati (DILI) diikuti dengan obat-obat NSAID_s, dan diklofenak yang paling sering menyebabkan DILI. Amoksisilin/ asam klavulanat (Augmentin) adalah antibiotik yang paling sering dilaporkan terkait dengan DILI. Perkiraan risiko gejala hepatitis akibat Augmentin adalah < 1 dalam 100.000 orang yang terkena. Menariknya usia ditentukan menjadi faktor penentu paling penting dalam ekspresi biokimia Augmentin menginduksi hepatotoksitas. Pasien dibawah usia 55 tahun mengalami kerusakan hepatoseluler yang terjadi terutama 1 minggu setelah terpapar obat, sementara cedera hati kolestasis terjadi terutama pada 2 - 3 minggu. Dalam studi prospektif oleh Andrade *et al.* di Spanyol, mereka melaporkan bahwa 13 % (59/446) dari mereka dan keluar- pasien yang menderita DILI akut akibat Augmentin dan 6 % dari mereka berkembang menjadi gagal hati akut atau penyakit hati kronis dan sirosis (Chau, 2008).

Kejadian kolestatis ikterus telah dilaporkan dengan pemberian berulang dari siprofloksasin (kuinolon). Sekitar 1,9 % dari pasien yang memakai siprofloksasin menunjukkan peningkatan kadar SGPT, 1,7 % memiliki tingkat SGOT tinggi, 0,8 % telah meningkatkan kadar fosfatase alkali dan 0,3 % memiliki tingkat bilirubin tinggi. Penyakit kuning bersifat sementara dan tingkat enzim kembali ke kisaran referensi. Sebuah review mengidentifikasi 52 pasien hepatotoksitas terkait penggunaan ACE inhibitor, namun penelitian yang lebih rinci diterbitkan pada tahun 1993, yang paling komprehensif hingga saat ini, melibatkan 19 pasien terkait ACEI. Laporan lain pada tahun 2001, merinci dua pasien tambahan dan mengkaji 13 pasien sebelumnya semua yang melibatkan penggunaan kaptopril. Dalam upaya untuk memperbaharui dan menggambarkan pasien hepatotoksitas terkait ACEI, Sethi dan rekan meninjau literatur database, termasuk publikasi 1966-2009. Pencarian awal mengungkapkan 463 jurnal, lalu dipangkas menjadi 138 setelah ditinjau sebelumnya. Studi lebih lanjut menghasilkan 52 pasien laporan terbatas pada hepatotoksitas pada pasien yang memakai inhibitor ACE. Para peneliti dapat memperoleh informasi lengkap mengenai 44 dari 52 pasien, yang menunjukkan bahwa 26 pasien akibat dari penggunaan kaptopril, 9 pasien karena enalapril, dan masing-masing 3 pasien melibatkan lisinopril, ramipril dan fosinopril (Sethi *et al.*, 2009). Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa terapi obat

yang bersifat hepatotoksitas yang paling banyak digunakan pada pasien sirosis hepatic adalah siprofloksasin yaitu sebesar 14,10 %.

Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati

Pada pasien dengan penyakit hati terjadi kenaikan sensitifitas terhadap obat dengan efek sedatif atau hipnotik. Obat-obat yang bersifat sedatif perlu dihindari penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati karena obat-obat tersebut dapat mengganggu penilaian status pasien (menjadikannya sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh keadaan penyakit dan yang terkait dengan efek obat yang diberikan) atau bahkan menimbulkan koma.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 1,28 % pasien mendapat terapi obat Alprazolam. Alprazolam merupakan obat golongan benzodiazepine yang digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan sedang sampai berat dan serangan panik. Alprazolam memiliki efek sebagai ansiolitik, sedatif, hipnotik, antikonvulsan, dan relaksan otot (Lacy *et al.*, 2006). Penggunaan alprazolam harus dihindari pada pasien dengan kerusakan hati parah (sirosis), karena efek dari alprazolam yang bersifat sedatif dapat mengganggu penilaian status pasien sehingga sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh penyakit atau disebabkan oleh efek obat atau bahkan dapat menimbulkan koma.

Prodrug

Prodrug adalah obat yang diberikan dalam bentuk inaktif yang kemudian diaktifkan di dalam tubuh (misal oleh enzim hati, di otak, atau oleh bakteri usus). Pada pasien dengan penyakit hati, peresepan obat dalam bentuk *prodrug* harus diperhatikan. Karena pada sirosis hati terjadi penurunan kemampuan hati dalam hal metabolisme obat. Sedangkan *prodrug* adalah obat yang harus dimetabolisme terlebih dahulu untuk mendapatkan bentuk aktifnya, yang kemudian berinteraksi dengan reseptornya menghasilkan respon farmakologis sehingga pada pasien dengan penyakit hati efek farmakologi yang diharapkan dari pemberian obat dalam bentuk *prodrug* tersebut tidak terjadi. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang diberikan dalam bentuk *prodrug* (0 %).

Antiplatelet

Pada pasien dengan gangguan hati akan menyebabkan penurunan atau gangguan produksi faktor pembekuan darah, maka risiko perdarahan pada pasien akan meningkat. Pemberian obat-obat yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, memiliki efek antiplatelet dan toksik terhadap ginjal harus dihindari. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang memiliki efek antiplatelet (0 %).

Tabel 10. Persentase kesesuaian pemilihan obat pada pasien sirosis hati di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Kesesuaian Pemilihan Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---|---------------|----------------|
| Pemilihan obat sesuai | 57 | 73,08 |
| Pemilihan obat tidak sesuai | | |
| a. Obat yang bersifat hepatotoksik | 20 | 25,64 |
| b. Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati | 1 | 1,28 |
| c. Antiplatelet | 0 | 0 |
| d. <i>Prodrug</i> | 0 | 0 |
| Total Pemilihan obat yang tidak sesuai = | | 26,92 % |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

KESIMPULAN

Komplikasi terbanyak dialami pasien sirosis hepatic dalam penelitian ini adalah varises esophagus dengan terapi obat yang terbanyak digunakan yaitu vitamin K (83,33 %), sedangkan penyakit penyerta yang paling banyak dialami adalah stress ulkus dengan terapi obat terbanyak adalah sukralfat (43,59 %). Sebanyak 26,92 % pasien mendapat terapi obat yang tidak sesuai, terdiri dari 25,64 % pasien mendapat terapi obat yang bersifat hepatotoksik, dan 1,28 % pasien mendapat terapi obat sedatif dan yang mempresipitasi ensefalopati hepatic.

DAFTAR PUSTAKA

- Algren D. A., 2008, *Review Of N-Acetylcysteine For The Treatment Of Acetaminophen (Paracetamol) Toxicity In Pediatrics*, available at <http://www.who.int> (diakses 13 Oktober 2010)
- Anonim, 1998., *Human Albumin Administration In Critically Ill Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials*, Volume 317, available at <http://www.cochrane.org> (diakses 3 Januari 2010)
- Arif, M., Triyanti K., Rakhmi S, Wardhani I. W., Setiowulan W., 1999., *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi III, jilid 1, Media Aesculapis, Jakarta, 13, 634-639 Bernard B, Le Brec D, Mathurin P, et al, Bta-adrenergic antagonist in the preven
- Bernard B, LeBrec D, Mathurin P, et al., Beta-adrenergic antagonist in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis : A meta-analysis, *Hepatology* 1997 : 25 : 63-70
- Caesar A. dan Randolph E. R., 2009, *Spontaneous Bacterial Peritonitis A Review of Treatment Options*, 34(4), available at <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (diakses 9 Oktober 2010)
- Chau T., 2008, *Drug-Induced Liver Injury: An Update*, Volume 13, No. 3, available at <http://www.fmshk.org> (diakses 13 Oktober 2010)
- Corwin, J. dan Elizabeth, 1997, *Buku Saku Patofisiologi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 573
- Coyle, E. A., dan Prince, R. A., 2005, *Urinary Tract Infections and Prostatitis, A Pathophysiologic Approach*, Dipiro, J. T. et al., 4th Ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, Appleton & Lange, USA, 2082, 2086
- David dan C. Wolf., 2010, *Encephalopathy Hepatic*, available at <http://www.emedicine.com> (diakses 7 oktober 2010)

yang bersifat hepatotoksitas yang paling banyak digunakan pada pasien sirosis hepatic adalah siprofloksasin yaitu sebesar 14,10 %.

Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati

Pada pasien dengan penyakit hati terjadi kenaikan sensitifitas terhadap obat dengan efek sedatif atau hipnotik. Obat-obat yang bersifat sedatif perlu dihindari penggunaannya pada pasien dengan penyakit hati karena obat-obat tersebut dapat mengganggu penilaian status pasien (menjadikannya sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh keadaan penyakit dan yang terkait dengan efek obat yang diberikan) atau bahkan menimbulkan koma.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan sebanyak 1,28 % pasien mendapat terapi obat Alprazolam. Alprazolam merupakan obat golongan benzodiazepine yang digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan sedang sampai berat dan serangan panik. Alprazolam memiliki efek sebagai ansiolitik, sedatif, hipnotik, antikonvulsan, dan relaksan otot (Lacy *et al.*, 2006). Penggunaan alprazolam harus dihindari pada pasien dengan kerusakan hati parah (sirosis), karena efek dari alprazolam yang bersifat sedatif dapat mengganggu penilaian status pasien sehingga sulit untuk membedakan antara perubahan mental yang disebabkan oleh penyakit atau disebabkan oleh efek obat atau bahkan dapat menimbulkan koma.

Prodrug

Prodrug adalah obat yang diberikan dalam bentuk inaktif yang kemudian diaktifkan di dalam tubuh (misal oleh enzim hati, di otak, atau oleh bakteri usus). Pada pasien dengan penyakit hati, peresepan obat dalam bentuk *prodrug* harus diperhatikan. Karena pada sirosis hati terjadi penurunan kemampuan hati dalam hal metabolisme obat. Sedangkan *prodrug* adalah obat yang harus dimetabolisme terlebih dahulu untuk mendapatkan bentuk aktifnya, yang kemudian berinteraksi dengan reseptornya menghasilkan respon farmakologis sehingga pada pasien dengan penyakit hati efek farmakologi yang diharapkan dari pemberian obat dalam bentuk *prodrug* tersebut tidak terjadi. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang diberikan dalam bentuk *prodrug* (0 %).

Antiplatelet

Pada pasien dengan gangguan hati akan menyebabkan penurunan atau gangguan produksi faktor pembekuan darah, maka risiko perdarahan pada pasien akan meningkat. Pemberian obat-obat yang menyebabkan perdarahan gastrointestinal, memiliki efek antiplatelet dan toksik terhadap ginjal harus dihindari. Berdasarkan hasil penelitian tidak ditemukan terapi obat yang memiliki efek antiplatelet (0 %).

Tabel 10. Persentase kesesuaian pemilihan obat pada pasien sirosis hati di rumah sakit tempat penelitian selama Januari - Desember 2008

| Kesesuaian Pemilihan Obat | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---|---------------|----------------|
| Pemilihan obat sesuai | 57 | 73,08 |
| Pemilihan obat tidak sesuai | | |
| a. Obat yang bersifat hepatotoksik | 20 | 25,64 |
| b. Obat sedatif dan mempresipitasi hepatic ensefalopati | 1 | 1,28 |
| c. Antiplatelet | 0 | 0 |
| d. <i>Prodrug</i> | 0 | 0 |
| Total Pemilihan obat yang tidak sesuai | = | 26,92 % |

*Catatan: persentase dihitung berdasarkan jumlah pasien dibagi total pasien

KESIMPULAN

Komplikasi terbanyak dialami pasien sirosis hepatic dalam penelitian ini adalah varises esophagus dengan terapi obat yang terbanyak digunakan yaitu vitamin K (83,33 %), sedangkan penyakit penyerta yang paling banyak dialami adalah stress ulkus dengan terapi obat terbanyak adalah sukralfat (43,59 %). Sebanyak 26,92 % pasien mendapat terapi obat yang tidak sesuai, terdiri dari 25,64 % pasien mendapat terapi obat yang bersifat hepatotoksik, dan 1,28 % pasien mendapat terapi obat sedatif dan yang mempresipitasi ensefalopati hepatic.

DAFTAR PUSTAKA

- Algren D. A., 2008, *Review Of N-Acetylcysteine For The Treatment Of Acetaminophen (Paracetamol) Toxicity In Pediatrics*, available at <http://www.who.int> (diakses 13 Oktober 2010)
- Anonim, 1998., *Human Albumin Administration In Critically Ill Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials*, Volume 317, available at <http://www.cochrane.org> (diakses 3 Januari 2010)
- Arif, M., Triyanti K., Rakhmi S, Wardhani I. W., Setiowulan W., 1999., *Kapita Selekta Kedokteran*, Edisi III, jilid 1, Media Aesculapis, Jakarta, 13, 634 639 Bernard B, Le Brec D, Mathurin P, et al, Beta-adrenergic antagonist in the preven
- Bernard B, LeBrec D, Mathurin P, et al., Beta-adrenergic antagonist in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis : A meta-analysis, *Hepatology* 1997 : 25 : 63-70
- Caesar A. dan Randolph E. R., 2009, *Spontaneous Bacterial Peritonitis A Review of Treatment Options*, 34(4), available at <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (diakses 9 Oktober 2010)
- Chau T., 2008, *Drug-Induced Liver Injury: An Update*, Volume 13, No. 3, available at <http://www.fmshk.org> (diakses 13 Oktober 2010)
- Corwin, J. dan Elizabeth, 1997, *Buku Saku Patofisiologi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 573
- Coyle, E. A., dan Prince, R. A., 2005, *Urinary Tract Infections and Prostatitis, A Pathophysiologic Approach*, Dipro, J. T. et a. ., 4th Ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, Appleton & Lange, USA, 2082, 2086
- David dan C. Wolf., 2010, *Encephalopathy Hepatic*, available at <http://www.emedicine.com> (diakses 7 oktober 2010)

- David P. dan Lucy D., 2001, *Acute Variceal Bleeding: General Management*, 7 (4):466-475, available at <http://www.wjnet.com> (diakses 7 Oktober 2010)
- David, C dan Wolf., 2010, *Cirrhosis*, available at <http://www.emedicine.com> (diakses 7 Oktober 2010)
- David, C. Madoff., Michael, J. Wallace., Kamran Ahrar., Richard, R. Saxon., 2004, *TIPS-Related Hepatic Encephalopathy: Management Options with Novel Endovascular Techniques*, 24:2436, available at <http://radiographics.rsna.org> (diakses 8 Oktober 2010)
- Delvone A. dan Raymundo P., 2002, *Current Aspects of Antibiotic Prophylaxis for Upper Gastrointestinal Bleeding in Cirrhosis Patients*, 6(5):266 -268, available at <http://www.BJID.com> (diakses 22 Oktober 2010)
- Dwi D., 1992, *Diagnosis dan Pengobatan Tukak Peptik*, Cermin Dunia Kedokteran, 79:15
- Irsan, Hasan dan Tities AI, 2008, *Medicinus, Peran Albumin Dalam Penatalaksanaan Sirosis Hati*, Volume 21, No. 2, 3-6, available at <http://www.dexa-medica.com> (diakses 3 Januari 2010)
- Kshirsagar A., Y. Vetal, P. Ashok., P. Bhosle & D. Ingawale., 2009, *Drug Induced Hepatotoxicity*, 7(1), available at <http://www.ISPUB.com> (diakses 24 September 2010)
- Kusumobroto dan Hernomo., 1996, *Hipertensi Portal* In Sjaifoelah, N.H.M., *Ilmu Penyakit Dalam*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 280-287
- Lacy, C.F., Armstrong, L. L., Golman, M. P., Lance, L. L., 2006, *Drug Information Handbook*, 14th Edition, Lexi-Comp, Inc, Ohio, 72
- Martinus, S., 1999, *Ensefalopati Hepatic Berdasarkan Uji Hubung Angka dan Amonis Darah pada Sirosis Hepatik*, Tesis, Fakultas Pasca Sarjana Universitas Andalas, Padang
- Nurdzanah, S., 1996, *Sirosis Hepatik*, In *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi IV, jilid 1, Balai Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 443
- Ratnasari, N., 2000, *Manfaat Diet Tempe Kedelai pada Penderita Sirosis Hepatik*, Tesis, Fakultas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Sethi, Set al ., 2009, *A Review on ACE Inhibitor-Associated Hepatotoxicity*, available at <http://www.nature.com/ajq/journal> (diakses 13 Oktober 2010)
- Spruill, W. J., dan Wade, W. E., 2005, *Diarrhea, Constipation, And Irritable Bowel Syndrom, A Pathophysiologic Approach*, Dipiro, J. T. et al., 4th Ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, Appleton & Lange, USA, 681-683
- Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A. A. P., Kusnandar., 2008, *ISO Farmakoterapi*, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta, 530-531, 655-656
- Syed V. A., Ansari J. A., Karki P., Regmi M., Khanal B., 2007, *Spontaneous Bacterial Peritonitis (PBS) in Cirrhotic Ascites: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital, Nepal*, 5(1):48-59, available at <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (diakses 9 Oktober 2010)
- Tarigan, P., 1996., *Sirosis Hati* In Sjaifoelah, N.H.M., *Ilmu Penyakit Dalam*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 271-291

**DRUG RELATED PROBLEMS PADA PENATALAKSANAAN PASIEN
STROKE DI INSTALASI RAWAT INAP RSAL DR. RAMELAN SURABAYA
PERIODE 1 SEPTEMBER - 31 OKTOBER 2006**

Bangunawati Rahajeng^{1*}, Widyati², Zullies Ikawati³

¹Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta

²Departemen Farmasi, RSAL Dr Ramelan, Surabaya

³Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*e-mail: bangunawati.r@umy.ac.id

ABSTRAK

Stroke merupakan penyakit yang memerlukan perawatan jangka panjang sehingga untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik perlu kerjasama antara dokter, perawat, apoteker, pasien, dan keluarga pasien. Kejadian *drug related problems* sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang berisiko meningkatkan kesakitan, kematian, dan biaya. Penelitian ini bertujuan untuk menelusuri kejadian *DRPs* pada pasien stroke rawat inap dan untuk mengetahui apakah terjadi *DRPs* pada penatalaksanaan pasien stroke rawat inap di RSAL Dr Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006. Penelitian dilakukan dengan rancangan studi *cross-sectional* yang dikerjakan secara prospektif terhadap suatu populasi terbatas, yaitu seluruh pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006. Data pasien stroke rawat inap didapat dari poli saraf dan UGD, kemudian dilakukan pencatatan status pasien dari rekam medik di bangsal rawat inap. Kekurangan rekam medik dilengkapi dengan melihat catatan perawat, melihat kondisi pasien langsung dengan mengikuti visite dokter, dan wawancara pasien atau keluarga pasien. Data yang diperoleh dilakukan kajian *DRPs* dengan acuan *guidelines stroke* yang ada, dihitung persentasenya. Sebanyak 102 dari 109 pasien memenuhi kriteria inklusi. Pada 102 pasien didapat 67 pasien mengalami *DRPs* (65,69 %) dan 35 pasien tidak mengalami *DRPs* (34,31 %). Jenis *DRPs* yang terjadi adalah *drug needed* 27 pasien (22,50 %), *wrong drug/inappropriate drug* 32 pasien (26,67 %), *wrong dose* 26 pasien (21,67 %), *adverse drug reaction* 16 pasien (13,33 %), *drug interaction* 19 pasien (15,83 %).

Kata kunci: *drug related problems*, stroke

ABSTRACT

Stroke is a disease which requires long term care so that good cooperation among doctors, nurses, pharmacists, patients and patients' family is needed to achieve good therapeutic outcome. Drug related problems (DRP) generally occur among inpatients. They may increase risks of illness, death and cost. The study was meant to find out occurrence of DRP among stroke inpatients and identify whether there were drug related problems in the treatment of stroke inpatients at Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya during 1st September - 31st October 2006. The study was an analytical cross sectional design conducted prospectively to limited population, i.e. all stroke inpatients at Dr. Ramelan Navy Hospital Surabaya from 1st September - 31st October 2006. Data of stroke inpatients were obtained from Neurology Polyclinic and Emergency Unit; then the recording of the patient's status was made from medical records of inpatients ward. Incomplete medical records were minimized by looking at nurses' notes, the condition of the patient by following doctors' visits, interview with the patient and patient's family. Data obtained were studied on DRP using stroke guideline and calculated their percentage. Out of 109 stroke patients, as many as 102 fulfilled inclusion criteria. Out of 102 patients, 67 patients (65.69 %) had drug related problems, 35 patients (34.31 %) did not have drug related problems. Types of drug related problems were drug needed 27 patients (22.50 %), wrong drug/ inappropriate drug 32 patients (26.67 %), wrong dose 26 patients (21.67 %), adverse drug reaction 16 patients (13.33 %), drug interaction 19 patients (15.83 %).

Keywords: drug related problems, stroke

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan kanker. Stroke terjadi pada lebih dari 700.000 individu per tahun dengan angka kematian sebesar 150.000. Stroke juga merupakan penyakit yang "mahal" karena penderita stroke sering memerlukan perawatan lebih lanjut dan rehabilitasi jangka panjang (Dipiro *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005; Lumbantobing, 2003). Untuk mendapatkan *therapeutic outcome* yang baik pada pasien stroke yang menjalani rawat inap diperlukan kerjasama multidisiplin ilmu antara dokter, perawat, farmasis, dan tenaga kesehatan lain, bahkan keluarga pasien (Dipiro *et al.*, 2005; Scottish, 1997).

Drug-related problems (DRPs) sangat umum terjadi pada pasien rawat inap yang berisiko meningkatkan kesakitan dan kematian serta menaikkan biaya. Peran farmasis dalam hal ini adalah membantu menjamin bahwa pengobatan yang diterima pasien adalah yang terbaik dengan cara mengidentifikasi *DRPs* baik yang potensial terjadi maupun yang aktual terjadi, serta mencegah terjadinya potensial *DRPs*, sejalan dengan perkembangan pelayanan kesehatan yang lebih berfokus pada *patient oriented* (AHFS, 2005; Cipolle *et al.*, 1998; Cohen, 1999; Floriddia, 2000).

Studi retrospektif *DRPs* pada pasien stroke yang dilakukan Yulia (2001) menunjukkan bahwa pasien stroke rawat inap di RSUD DR. Soetomo Surabaya mengalami *DRPs* sebagai berikut: penggunaan tanpa indikasi (22,75 %), tidak tepat lama pemberian (18,6 %), gagal menerima obat (18,6 %), tidak tepat saat pemberian (18 %), tidak tepat obat (5,4 %), dan interaksi obat (3,0 %). Studi prospektif terbatas oleh Nurul (2005) pada 18 pasien stroke rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Surakarta ditemukan 16 mengalami *medication error* (88,89 %) dengan tipe *prescribing error* (25 %) dan *wrong administration technique* (75 %), penggunaan antibiotik kurang tepat 78,6 %, penanganan hiperglikemi pada pasien stroke kurang tepat 12,5 %, kejadian efek samping 1,92 % (Nurul, 2005; Yulia, 2001).

Jumlah penderita stroke yang tercatat di paviliun VII bangsal neurologi RSAL Dr. Ramelan antara Juli 2005 - 8 Agustus 2006 yang menjalani rawat inap sebanyak 466 pasien (187 pasien wanita, 279 pasien laki-laki) dimana 37 pasien mengalami kematian (12 pasien wanita, 25 pasien laki-laki). Kasus stroke menempati urutan ke-4 dari 10 besar penyebab kematian di RSAL Dr. Ramelan Surabaya selama 2005. Rata-rata pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya menjalani rawat inap selama 11 hari.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara observasional dengan desain *cross-sectional* deskriptif secara prospektif. Subyek penelitian adalah pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan periode 1 September - 31 Oktober 2006. Data yang diperoleh dilakukan kajian terhadap adanya *DRPs*. *DRPs* yang diidentifikasi meliputi: *Drug needed* (kebutuhan akan obat, termasuk *referred to as no drug*); *Wrong/ Inappropriate Drug* (salah obat); *Wrong dose*; *Adverse Drug Reaction*; *Drug Interaction*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006 adalah sebanyak 109 pasien, dengan 7 diantaranya dieksklusi karena berbagai sebab. Sebanyak 2 pasien meninggal dunia 1 - 2 hari setelah dirawat (sehingga tidak dapat dilakukan evaluasi), 1 pasien kemudian didiagnosis tumor otak, 1 pasien tidak ditemukan kelainan neurologi akibat stroke, 1 pasien hanya mengalami TIA, dan 2 pasien pulang paksa sehingga belum atau tidak dilakukan pengamatan. Dengan demikian penelitian ini dilakukan pada pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006 sebanyak 102 pasien dengan karakteristik tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien stroke rawat inap di RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006

| No | Karakteristik Pasien | | Persentase (%) | |
|----|----------------------|---------------|----------------|-------|
| 1. | Usia (tahun) | a. 40-50th | 9 | 8,82 |
| | | b. 51-60th | 37 | 36,27 |
| | | c. 61-70th | 38 | 37,25 |
| | | d. 71-80th | 17 | 16,67 |
| | | e. 81-90th | 1 | 0,98 |
| 2. | Jenis Kelamin | a. Laki-laki | 56 | 54,90 |
| | | b. Perempuan | 46 | 45,10 |
| 3. | Jenis stroke | a. Infark | 81 | 79,41 |
| | | b. Perdarahan | 21 | 20,59 |

Usia pasien stroke dalam penelitian ini terbanyak adalah antara 51 - 70 tahun. Menurut Goldstein *et al.* (2006) bahwa risiko stroke meningkat dua kali lipat pada usia >55 tahun. Penelitian WHO MONICA menunjukkan bahwa insidensi stroke bervariasi antara 48 - 240 per 100.000 per tahun pada usia 45 - 54 tahun. Sementara penelitian di Amerika Serikat menunjukkan angka 113,8 kasus stroke per 100.000 orang per tahun pada usia < 55 tahun.

Jenis stroke yang terjadi adalah stroke iskemik 81 pasien (79,41 %) dan stroke perdarahan (hemoragik) 21 (20,59 %) pasien yang terdiri dari perdarahan *subarachnoid* dan perdarahan intraserebral. Pada beberapa negara di dunia, penderita stroke memiliki komposisi 70 % stroke iskemik, 27 % stroke hemoragik, dan 3 % stroke dengan sebab yang tidak diketahui. Jumlah penderita stroke hemoragik di Cina berkisar 17,1 - 39,4 %, di Jepang sampai 38,7 % (Jarnison *et al.*, 2006).

1. Drug Needed

Terdapat 27 pasien yang mengalami DRPs jenis *drug needed* pada penelitian ini, meliputi 12 jenis obat yang dibutuhkan pasien stroke rawat inap, karena belum diberikan pada saat dirawat atau belum diresepkan pada saat pulang sementara pasien mempunyai faktor risiko yang belum diterapi, atau penghentian obat terlalu awal.

Tabel 2. Kejadian *Drug Needed* pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006

| Jenis Drug Needed | Jumlah Pasien | Kondisi Klinis | Sifat DRPs |
|----------------------|---------------|---|------------|
| Anti hipertensi | 3 | TD (mmHg) : 150/80; 150/100; 160/120 | Aktual |
| Penurun kolesterol | 6 | Kolesterol 255-339 mg/dL LDL 200-257 mg/dL | Aktual |
| Penurun trigliserida | 1 | TG 245 mg/dL | Aktual |
| Aspirin | 6 | | Aktual |
| Insulin | 3 | GDP 197-232 mg/dL GD2JPP 225-323 mg/dL | Aktual |
| Anti diabetik oral | 3 | Pasien dg DM | Aktual |
| Warfarin | 1 | Pasien dg AF, <i>decompensasi cordis</i> | Aktual |
| Penurun asam urat | 2 | 8,8 mg/dL (♂); 6,3mg/dL (♀) | Aktual |
| Antibiotika | 1 | L : 15400/mm ³ , LED 42/jam, T 37, 8°C | Aktual |
| Natrium | 2 | Na : 126-128 mEq/dL | Aktual |
| Kalium | 1 | K : 2,7 mEq/dL | Aktual |
| Terapi anemia | 2 | Hb : 7-7,5g/dL | Aktual |

Menurut Misbach dkk (2004), pemberian antihipertensi dapat ditunda 7 - 10 hari pasca serangan awal stroke, jadi pasien seharusnya mendapatkan antihipertensi saat pulang. Sebanyak 1 pasien juga mempunyai riwayat diabetes, dimana menurut *The Intercollegiate Working Party for Stroke* (2004) dan Chobanian *et al.* (2004), pasien hipertensi dengan diabetes, target optimal tekanan darah adalah 130/80mmHg untuk mencegah serangan stroke berulang. Tekanan darah pasien ini saat pulang 150/80mmHg. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE Inhibitor)* adalah antihipertensi yang direkomendasikan. Penggunaan antihipertensi pada pasien stroke akut masih kontroversi. Kenaikan tekanan darah dapat terjadi sebagai hasil dari stress stroke, kandung kemih yang penuh, nyeri, hipertensi sebelumnya, respon fisiologis dari hipoksia atau naiknya tekanan intrakranial. Alasan penurunan tekanan darah adalah untuk mengurangi risiko perdarahan, mencegah kerusakan vaskuler, mengurangi terbentuknya edema otak, dan mencegah stroke berulang. Tetapi penurunan tekanan darah yang terlampau mendadak dapat memperparah keadaan iskemi yang dapat memperluas daerah infark. Pada beberapa pasien tekanan darah turun dengan sendirinya ketika dipindahkan ke ruang yang lebih tenang, kandung kemih kosong, nyeri terkontrol, dan pasien cukup istirahat. Oleh karena itu ketika antihipertensi digunakan, harus secara hati-hati dan diperlukan monitoring tekanan darah secara ketat.

Meningkatnya kadar kolesterol dalam darah terutama *LDL (Low Density Lipoprotein)* merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner yang merupakan faktor risiko terjadinya stroke. Hubungan antara kadar kolesterol dan risiko terjadinya stroke belum jelas benar, tetapi 3 studi prospektif pada laki-laki, menunjukkan meningkatnya kejadian stroke pada kadar kolesterol total yang tinggi terutama diatas 240-270mg/dL. Kenaikan risiko stroke iskemik sebesar 25 % pada setiap kenaikan kadar kolesterol total 1mmol/L (38,7mg/dL) ditemukan di Asia Pasifik, sementara di Eropa ditemukan kenaikan hanya 6 % (Goldstein *et al*, 2006). Menurut *The Intercollegiate Working Party for Stroke* (2004), pemberian statin diindikasikan jika LDL kolesterol > 3,5mmol/L (135,45mg/dL), sedang menurut Barrie *et al.* (2004) pasien yang menerima statin mempunyai target penurunan LDL kolesterol sampai dengan < 100mg/dL mengikuti aturan *National Cholesterol Education Program (NCEP)* (level evidence A). Suatu *systematic review* menemukan batas atas total kolesterol pada pasien dengan riwayat infark miokard dan penyakit jantung koroner adalah 5 mmol/L (193,5mg/dL) (Manktelow *et al*, 2006). Kenaikan trigliserida

adalah sebagai hasil dari sindrom metabolik dan hubungan dengan kejadian stroke iskemik telah dilaporkan pada beberapa kasus (Goldstein *et al.*, 2006; Talbert, 2005).

Adams *et al.* (2003) membuat rekomendasi untuk aspirin sebagai berikut: Aspirin harus diberikan pada 24 atau 48 jam setelah serangan akut pada kebanyakan pasien (grade A); Pemberian aspirin sebagai terapi tambahan 24 jam setelah pemberian trombolitik tidak direkomendasikan (grade A); Aspirin tidak digunakan sebagai terapi pengganti pada intervensi akut terutama *r-tPA* iv sebagai terapi akut stroke iskemik (grade A); Tidak ada rekomendasi yang telah dibuat untuk penggunaan antiplatelet lain (grade C). Pasien dapat diperiksa jumlah trombositnya untuk menentukan apakah aspirin dapat digunakan lagi atau ditunda penggunaannya (Borna *et al.*, 2005, mensyaratkan trombosit $> 140.000/\text{mm}^3$). Aspirin biasanya dapat digunakan lagi 2 minggu setelah tanda-tanda perdarahan hilang.

Pasien-pasien yang dianggap membutuhkan insulin pada penelitian ini adalah pasien dengan riwayat diabetes mellitus yang mengalami hiperglikemia pada saat serangan stroke. Penatalaksanaan kadar gula darah pada pasien stroke harus dilakukan dengan hati-hati, karena keadaan hiperglikemi maupun hipoglikemi mempunyai akibat yang kurang baik. Kenaikan kadar gula pada pasien stroke dapat terjadi pada semua pasien (diabetik dan non diabetik). Hal ini karena hiperglikemi merupakan konsekuensi dari stroke yang menunjukkan keadaan vaskuler yang serius atau sebagai akibat gangguan metabolisme karena stroke. Efek merugikan dari keadaan hiperglikemi belum jelas benar, tetapi diperkirakan berhubungan dengan kenaikan asidosis sekunder jaringan menjadi glikolisis anaerobik dan kenaikan permeabilitas *Blood-Brain Barrier* (3B). Sementara itu keadaan hipoglikemi menyebabkan munculnya tanda-tanda neurologi yang mirip dengan serangan stroke dan *brain injury*.

Menurut beberapa *guidelines* warfarin digunakan untuk mencapai *INR* 2-3 pada kelompok risiko tinggi untuk emboli otak berulang (fibrilasi atrium non valvuler, katup jantung buatan, trombus mural dalam ventrikel, infark miokard baru) (Class I, level A) (Sacco *et al.*, 2006, *The Intercollegiate Working Party for Stroke*, 2004). Aspirin juga dapat diberikan sebagai pengganti warfarin jika pasien tidak dapat menerima warfarin, pada pasien ini tidak ada kontra indikasi pemberian warfarin.

Penurun asam urat (allopurinol) direkomendasikan untuk menurunkan kadar asam urat untuk menghindari komplikasi lebih lanjut. Jika pasien mengalami gangguan fungsi ginjal ($\text{Clcr} \approx 17,2\text{ml/mnt}$) maka perlu penyesuaian dosis jika diberikan allopurinol yaitu 100mg/hari oral.

Pasien stroke sering mengalami leukositosis sebagai akibat gangguan aliran darah serebral (mengakibatkan penurunan produksi energi, kerusakan mitokondrial, kematian sel, aktivasi reseptor glutamat/ eksitotoksitas, akumulasi berlebihan Na, Cl, Ca intraneural, aktivasi leukosit/ pelepasan mediator inflamasi), sehingga kadang leukositosis bukan merupakan tanda infeksi dan tidak memerlukan terapi.

Hiponatremia sering tidak menampilkan gejala klinis yang berarti tetapi berhubungan dengan keadaan pasien yang buruk dan merupakan prognosis yang jelek pada pasien stroke hemoragik. Mayberg *et al.* (1994) merekomendasikan pemberian larutan isotonik (1/2 Normal Salin) secara iv untuk mencegah kontraksi volume yang mempengaruhi perfusi otak dan fungsi ginjal (level III - IV, grade C), sementara larutan hipotonik merupakan kontra indikasi karena meningkatkan risiko edema otak. Abnormalitas elektrolit jarang terjadi pada pasien stroke iskemik, tetapi harus tetap dimonitor dan disubstitusi jika diperlukan. Secara klinik hipokalemia ringan sering tanpa gejala. Hipokalemia sedang mempunyai gejala-gejala seperti kram, lemah, tidak nyaman,

nyeri otot, dan hipokalemia berat berhubungan dengan aritmia jantung (hipertensi esensial dan perubahan gelombang pada pemeriksaan *ECG*) yang jika tidak diterapi dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada pasien stroke.

Pada pasien anemia kadar hemoglobin yang rendah menurunkan pasokan oksigen ke jaringan termasuk ke otak dan dapat memperparah kondisi iskemik. Terapi antianemia yang sesuai perlu diberikan pada pasien dalam kondisi tersebut.

Penelitian ini mengidentifikasi 32 pasien yang mengalami *wrong drug* atau *innappropriate drug*. Hal ini diuraikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Kejadian *Wrong Drug/ Inappropriate Drug* pada pasien stroke di instalasi rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006

| Kejadian <i>Wrong Drug</i> | Jenis Obat | Jumlah Pasien | Sifat DRPs |
|---|--|---------------|-------------------------------------|
| Tidak ada problem medik yg jelas | Simvastatin, fraksiparin, sefotaksim | 7 | Aktual |
| Obat tidak sesuai problem medik | Dexamethason, asam mefenamat, dipiridamol | 2 | Aktual |
| Problem medik hanya sebentar | Allopurinol, fenofibrat | 6 | Aktual |
| Duplikasi/kombinasi berlebihan | Lisinopril+kaptopril, nimodipin+nifedipin, seftriakson+seftazidim, aspirin+klopidogrel, aspirin+klopidogrel+pentoksifillin, klopidogrel+warfarin, 2 jenis betahistin | 9 | Aktual |
| Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien termasuk kontra indikasi | asam traneksamat, manitol, pirasetam, nifedipin, gliklazid, salbutamol, galantamin, | 8 | Salbutamol dan galantamin potensial |
| EBM kurang | Pentoksifillin | 5 | potensial |

i. Tidak ada problem medik yang jelas

Penggunaan simvastatin, fraksiparin (na-nadroparin), dan sefotaksim dengan indikasi yang kurang jelas. Golongan statin mempunyai kemampuan menurunkan kolesterol total dengan cara menghambat sintesa *LDL* kolesterol dan menaikkan katabolismenya. Golongan ini sebenarnya juga dapat menurunkan trigliserida dengan penurunan yang rendah dan menaikkan *HDL (High Density Lipoprotein)* dengan kenaikan yang rendah, sehingga harus digunakan pada dosis tinggi (Talbert, 2005). Sebanyak dua pasien diberikan simvastatin 10mg 1x sehari, sehingga penurunan trigliserida mungkin terjadi sangat lambat atau bahkan tidak terjadi. Simvastatin dapat digunakan pada pasien stroke dengan penyakit jantung koroner dan kenaikan plasma lipid dan mengurangi risiko stroke sebesar 30 % (Fagan *et al.*, 2005).

Fraksiparin yang berisi sodium nadroparin (na-nadroparin) merupakan heparin dengan berat molekul rendah (*Low Molecular Weight/ LMW Heparin*). Menurut Sacco *et al.* (2006) pemakaian *LMW Heparin* adalah untuk *deep vena thrombosis (DVT)* sebagai profilaksi risiko pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut (grade A). Penggunaannya untuk mengurangi *pulmonary embolism (PE)* belum terbukti secara klinik dan harus diperhitungkan rasio risiko manfaat karena menyebabkan perdarahan sistemik dan intraserebral. *LMW Heparin iv* tidak direkomendasikan pada beberapa kelompok pasien stroke iskemik akut yang diduga menjadi mekanisme atau lokasi terjadinya stroke (kardioemboli, arterosklerotik pembuluh darah besar,

vertebrobasilar, atau *progressing stroke*) karena data yang kurang memadai (grade U). Meskipun LMW Heparin efektif pada pasien atrial fibrilasi tetapi tidak lebih efektif daripada aspirin yang lebih mudah digunakan dan direkomendasikan pada berbagai jenis stroke (grade A)

ii. Obat tidak sesuai problem medik

Termasuk dalam kategori ini adalah pemakaian dexamethason pada pasien stroke hemoragik, asam mefenamat pada pasien yang tidak mengalami nyeri, dan penggunaan dipiridamol menggantikan aspirin pada pasien stroke iskemik. Penggunaan kortikosteroid pada stroke perdarahan belum ada *EBM* yang cukup untuk dijadikan rekomendasi, bahkan muncul beberapa efek samping (kenaikan gula darah, infeksi dan perdarahan GI). Hal ini bisa jadi karena inflamasi banyak terjadi pada neuron yang mati daripada neuron iskemik (Feigin *et al.*, 2005).

Menurut Sacco *et al.* (2006) aspirin merupakan *first line* antiplatelet, jika ada resistensi atau terjadi efek samping baru aspirin digantikan, biasanya oleh klopidogrel (class IIa, level B). Penggunaan dipiridamol tanpa kombinasi tidak lazim dilakukan. Studi yang pernah dilakukan *The ESPS-2 (The Second European Stroke Prevention Study)* menunjukkan efektifitas dipiridamol lepas lambat bila dikombinasi dengan aspirin dibanding aspirin saja atau dipiridamol saja (class IIa, level A), tetapi 25 % pasien mengalami pemutusan terapi awal karena sakit kepala (10 %) dibanding aspirin (3 %).

iii. Problem medik hanya terjadi sebentar (sembuh/ hilang sendiri)

Pada penelitian ini ditemukan pemakaian 2 jenis obat yang belum diperlukan. Allopurinol pada pasien dengan kadar asam urat batas atas dan fenofibrat pada kadar trigliserida batas atas.

iv. Duplikasi terapi (termasuk kombinasi yang berlebihan)

Terjadi 7 jenis kombinasi (duplikasi terapi) yaitu: lisinopril dan kaptopril, nimodipin dan nifedipin, seftriakson dan seftazidim, aspirin bersama klopidogrel dan pentoksifillin, aspirin dan klopidogrel, warfarin dan klopidogrel, 2 jenis betahistin digunakan bersama. Kombinasi lisinopril dan kaptopril terjadi pada satu pasien, sedang kombinasi nimodipin dan nifedipin terjadi pada dua pasien. Kedua jenis kombinasi ini adalah kombinasi anti hipertensi satu golongan. Lisinopril dan kaptopril adalah golongan *ACE Inhibitor*, sedang nimodipin dan nifedipin golongan *Calcium Channel Blocker (CCB)* dihidropiridin. Kombinasi anti hipertensi sering digunakan pada kasus-kasus tekanan darah yang tinggi dengan komplikasi, tetapi kombinasi dari golongan yang berbeda seperti diuretik tiazid dan *ACE Inhibitor*, atau *Angiotensin II Receptor blocker (ARB)*; *ACE Inhibitor*, diuretik dan *CCB*. Kombinasi ini dimungkinkan karena mekanisme yang berbeda. *CCB* dapat dikombinasi bila berasal dari subgolongan yang berbeda (dihidropiridin dan non dihidropiridin, seperti diltiazem dan nifedipin) walaupun jarang dilakukan. Jadi kombinasi satu golongan antihipertensi tidak lazim digunakan karena justru akan memperbesar efek samping.

Kombinasi yang digunakan pada pasien di penelitian ini adalah seftriakson dan seftazidim dimana keduanya adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi III sehingga memiliki mekanisme kerja yang sama. Kombinasi seperti ini selain menaikkan biaya juga risiko tinggi terjadi efek samping, resistensi dan super infeksi. Kedua pasien mengalami infeksi saluran

kemih, sehingga jika dilakukan kombinasi dapat menggunakan sefalosporin generasi III (sefotaksim atau seftriakson) dengan quinolon (siprofloksasin).

Kombinasi aspirin dan klopidoogrel direkomendasikan oleh Sacco *et al.* (2006) pada pasien stroke dengan riwayat miokard infark atau penyakit jantung lainnya dan hanya dengan aspirin dosis rendah (class III, level A), karena kombinasi ini meningkatkan risiko perdarahan 1,3 % - 2,6 % (Fagan *et al.*, 2005; Hankey *et al.*, 2005). Pasien kemudian juga mendapatkan pentoksifilin yang mempunyai kemampuan sebagai vasodilator, sehingga risiko perdarahan semakin diperbesar. Sacco *et al.* (2006) menyatakan bahwa terapi menggunakan anti koagulan dengan penambahan antiplatelet tidak direkomendasikan sebagai terapi rutin, hanya pada keadaan-keadaan tertentu karena meningkatkan risiko perdarahan. Keadaan yang membolehkan kombinasi ini adalah miokard infark akut, *LV (left ventricular) mural thrombus, rheumatic mitral valves disease, prosthetic heart valves*. Penggunaan kombinasi ini harus dalam pengawasan ketat dan hanya dilakukan pada pasien rawat inap.

Sebanyak 1 pasien stroke iskemik juga mengalami vertigo. Pasien ini mendapatkan resep pulang betahistin mesilat 3x1 dan betahistin diHCl 2x1. Kombinasi seperti ini tidak efektif dan rawan terjadi overdosis dan meningkatkan efek samping berupa mual, muntah, dan ruam. Pada kasus ini dosis masih masuk kisaran terapeutik sehingga hanya potensial terjadi *DRPs*. Pada penatalaksanaan vertigo, kombinasi yang sering digunakan adalah flunarizin + cinnarizin, flunarizin/cinnarizin + dimenhidrinat.

v. Pemberian tidak memperhitungkan kondisi pasien (termasuk kontraindikasi)

Pasien mengalami stroke iskemik dengan emboli dan asam traneksamat dimaksudkan untuk hematuria. Salah satu kontraindikasi asam traneksamat adalah pasien dengan penyakit tromboemboli. Pada pasien-pasien seperti ini untuk menghentikan hematuria cukup diberikan vitamin K. Pasien yang juga telah mendapatkan klopidoogrel maka warfarin bisa tetap digunakan dengan dosis minimal untuk mencapai *INR* 2-3 dengan penambahan vitamin K 2 - 5mg (Hirsh *et al.*, 2003).

Kontraindikasi penggunaan manitol terjadi pada pasien yang juga mengalami gangguan fungsi ginjal dengan nilai BUN-kreatinin tinggi (BUN 34.8mg/dL, kreatinin 1.7mg/dL). Manitol adalah diuretik osmotik yang bekerja menurunkan tekanan intrakranial dengan menurunkan total air dalam tubuh lebih dari total kation tubuh sehingga menurunkan volume intraseluler. Efek ini hanya bermanfaat jika ginjal dalam kondisi normal. Kontrol osmolalitas diperlukan untuk mengurangi efek samping (310 - 320mOsm/kg). Pada kasus exaserbasi akut dengan *CHF* dan *pulmonary edema* dimana terjadi ekspansi volume intravaskuler cepat, furosemid direkomendasikan sebagai terapi untuk menggantikan manitol menurunkan tekanan intrakranial dengan monitoring elektrolit ketat.

Kontra indikasi pemakaian pirasetam terjadi pada pasien yang mempunyai harga SGOT/SGPT diatas normal (48u/L dan 39u/L) dan mengalami kenaikan drastis selama perawatan (SGOT : 73u/L, SGPT : 205u/L, diperkirakan merupakan efek samping fenitoin). Pirasetam tidak boleh diberikan pada pasien disfungsi hepatic atau kerusakan ginjal (diperkirakan karena efek *rheological*).

Pemberian nifedipin pada pasien yang berada dalam kondisi tidak bisa menelan. Nifedipin dalam bentuk sediaan lepas lambat tablet salut yang tidak boleh digerus. Jika diinginkan penggunaan nifedipin sebaiknya digunakan tablet biasa (bukan lepas lambat).

Pemilihan anti diabetik oral juga harus memperhitungkan kondisi pasien. Pada pasien dengan berat badan berlebih golongan sulfonilurea tidak direkomendasikan karena cenderung menaikkan berat badan. Untuk kasus seperti ini metformin lebih dianjurkan karena tidak menaikkan berat badan.

Salbutamol harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler (aritmia, hipertensi, CHF) karena dapat menaikkan tekanan darah, denyut jantung (nadi), dan menghasilkan stimulasi CNS (eksitasi). Untuk kasus seperti ini bisa digunakan bronkodilator lain seperti ipratropium bromida. Hal ini termasuk potensial DRPs.

Galantamin harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit jantung karena mengakibatkan bradikardi, pingsan, dan nyeri dada. Pasien ini mempunyai riwayat penyakit jantung dan rutin mengkonsumsi diltiazem dan ISDN. Pada kasus seperti ini dapat digunakan terapi demantia yang mempunyai mekanisme yang berbeda dengan galantamin (inhibitor kolinesterase) misalnya selegilin, walaupun ada efek samping pada kardiovaskuler tetapi lebih ringan (Faulkner *et al.*, 2005). Kejadian ini termasuk potensial DRPs.

vi. EBM kurang mendukung

Pemakaian pentoksifilin pada pasien stroke akut masih membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk dapat direkomendasikan sebagai terapi walaupun diketahui memiliki kemampuan vasodilator, mampu memperbaiki *cerebral blood flow*, menghambat agregasi platelet, pelepasan radikal bebas, dan neuroprotektif (Bath *et al.*, 2004). Penggunaannya harus dipertimbangkan dengan biaya dan risiko terjadinya efek samping.

2. Wrong Dose

Kejadian *wrong dose* yang ditemukan terjadi pada 26 pasien, dengan kasus terbanyak adalah dosis insulin kurang adekuat, dengan rincian tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Kejadian *Wrong Dose* pada pasien stroke di Instalasi Rawat Inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September – 31 Oktober 2006

| Jenis <i>Wrong Dose</i> | Nama Obat | Jumlah Pasien | Sifat DRPs |
|-----------------------------------|---|---------------|------------|
| Dosis insulin kurang | Insulin | 9 | Aktual |
| Dosis obat diresepkan kurang | Aspirin, kaptopril, metronidazol, nifedipin, | 3 | Aktual |
| Dosis obat diresepkan berlebih | Fenofibrat | 1 | Aktual |
| Lama pemakaian tidak sesuai | Sefotaksim, seftriakson, ketorolak, asam traneksamat | 7 | Aktual |
| Interval tidak sesuai/penyesuaian | Allopurinol, digoxin, seftazidim, meropenem, fenofibrat | 5 | Aktual |
| <i>Undercompliance</i> | fenitoin+carbamazepim+clobazam | 1 | Aktual |
| <i>Loading dose</i> | Fenitoin | 2 | Aktual |

i. Dosis obat yang diresepkan terlalu rendah

Dosis terapeutik aspirin sebagai antiplatelet yang telah disepakati oleh Sacco *et al.* (2006) adalah 50-325mg/hari (class IIa, level A). Sementara pemakaian kaptopril sebagai antihipertensi menurut Lacy *et al.* (2006) adalah dosis dewasa inisial 12,5-25mg 2-3x sehari, dapat dinaikkan sampai 50mg 3xsehari dengan maksimal dosis 150mg/hari. Chobanian *et al.* (2004) merekomendasikan dosis 25-100mg/hari dalam 2 dosis terbagi. Kaptopril mempunyai t_{1/2} eliminasi 2 jam pada individu normal, jadi diberikan 2 - 3 kali sehari agar konsentrasi plasma terjaga pada kisaran terapeutik.

Pasien yang mendapatkan metronidazol injeksi 2x1 (500mg/100ml). Dosis lazim pemberian metronidazol untuk infeksi anaerob menurut Lacy *et al.* (2006) adalah 500mg tiap 6-8 jam (3-4 x sehari) tidak boleh lebih dari 4g/hari. Jika ada gangguan fungsi ginjal dengan harga Clcr < 10ml/mnt diberikan dosis 50 % dari dosis lazim. Estimasi Clcr pasien ini adalah 17,2ml/mnt sehingga belum diperlukan penyesuaian dosis.

Pemberian nifedipin dengan dosis kurang yaitu menerima 2x5mg setelah sebelumnya menerima 1x30mg *sustained release* selama satu hari. Pasien ini mengalami stroke perdarahan (CTscan : *Intracerebral Hemorrhagi* dan *intraventricular hemorrhagi*) dengan tekanan darah yang tidak terkontrol. Selain nifedipin digunakan 3 antihipertensi lain. Dosis lazim nifedipin jika digunakan *sustained release* kemudian tablet tunggal adalah 30mg *sustained release* kemudian 10 - 30mg tablet 3xsehari dengan dosis maksimal 120-180mg/hari.

ii. Dosis obat yang diresepkan terlalu tinggi

Menurut Semla *et al.* (2002), dosis lazim fenofibrat untuk geriatri adalah 200mg/hari.

iii. Lama pemakaian tidak sesuai

Obat-obat dengan lama pemakaian yang tidak sesuai kebanyakan terjadi pada pemakaian antibiotik golongan sefalosporin generasi III (sefotaksim, seftriakson), dan ketorolak. Antibiotik sebaiknya digunakan selama 1 - 2 minggu tergantung infeksi yang terjadi, kecuali kasus khusus. Penggunaan lebih dari 2 minggu tidak menambah manfaat, meningkatkan efek samping, interaksi obat, dan super infeksi.

Menurut Lacy *et al.* (2006) penggunaan ketorolak tidak boleh lebih dari 5 hari, karena dapat memperlama waktu perdarahan (apalagi kedua pasien mengalami stroke perdarahan). Pasien harus dalam keadaan *euvolumic* selama pengobatan dan kadang diperlukan narkotik dosis rendah untuk mengatasi nyeri.

Pemakaian asam traneksamat lebih dari 8 hari juga tidak dianjurkan karena akan mengakibatkan timbulnya thrombus (asam traneksamat mengganggu melarutnya fibrin sehingga menghambat aktivasi plasminogen dan fibrinolisis). Pasien ini mengalami hematuria. Asam traneksamat hanya diindikasikan pada penggunaan jangka pendek (2 - 8 hari).

iv. Interval tidak sesuai/ perlu ada penyesuaian

Penyesuaian dosis atau interval pemberian dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati atau ginjal untuk obat-obat tertentu. Penelitian ini mencatat 5 pasien yang membutuhkan penyesuaian dosis karena gangguan fungsi ginjal. Pasien ini masuk dengan harga BUN 15,5mg/dL dan serum kreatinin 2,5mg/dL. Terjadi penurunan fungsi ginjal progresif dalam waktu satu minggu BUN 37,8mg/dL, serum kreatinin 3,45mg/dL, sehingga perlu penyesuaian dosis pada beberapa obat yang digunakan. Ada dua obat yang memerlukan penyesuaian pada pasien ini, yaitu allopurinol dan digoxin.

Sebanyak 1 pasien mengalami stroke iskemik dengan komplikasi *CKD (Chronic Kidney Disease)*, DM dan *decompensasi cordis*. Obat yang perlu disesuaikan adalah antibiotik seftazidim. Harga perkiraan Clcr pasien ini \approx 13,5ml/mnt sehingga penyesuaian interval seftazidim perlu dilakukan menjadi 1x1g. Sefalosporin generasi III adalah antibiotik *time dependent*, sehingga seftriakson pada pasien ini sebaiknya diberikan 2x1g daripada 1x2g. Pasien yang lain mempunyai Clcr kira-kira 20ml/mnt. Pasien ini mengalami stroke iskemik

dengan komplikasi atrial fibrilasi dan *decompensasi cordis*. Pasien mengalami sepsis dan sudah diterapi antibiotik siprofloksasin kombinasi ampicillin-sulbactam. Sesuai hasil kultur sensitifitas kuman diketahui hanya meropenem yang masih sensitif, sehingga antibiotik diganti meropenem diberikan 4x500mg iv. Pasien ini seharusnya mengalami penyesuaian dosis menjadi 2x250mg iv.

Penyesuaian dosis fenofibrat juga harus dilakukan pada pasien yang mengalami stroke iskemik dengan harga Clcr kira-kira 30ml/mnt, sehingga fenofibrat secara teori harus diberikan dengan dosis 54mg tablet *micronized* sekali sehari atau 67mg kapsul *micronized* sekali sehari. (AHFS, 2005). Di Indonesia tidak ada sediaan seperti ini sehingga bisa diberikan tablet 100mg sekali sehari. Pasien yang lain memerlukan penyesuaian dosis seftazidim. Pasien ini mengalami serangan stroke kedua dengan komplikasi hipertensi, DM dan gangguan fungsi ginjal. Harga estimasi Clcr pasien ini 32ml/mnt sehingga seftazidim yang diberikan 3x1g harus diubah menjadi 2x1g sesuai tabel 21.

v. **Undercompliance**

Undercompliance adalah ketidakpatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Pasien yang mengalami DRPs berupa kepatuhan adalah pasien geriatri (77 tahun) dengan riwayat epilepsi. Pasien ini mengalami stroke perdarahan yang juga rawan terjadi kejang. Pasien ini sudah diberikan antiepilepsi sebelumnya (rutin fenitoin, kemudian ganti carbamazepin), tetapi karena *undercompliance* pasien ini sering kambuh. Kekambuhan pada pasien ini bukan karena resisten pada antiepilepsi yang telah digunakan, tetapi karena ketidakpatuhan dan stroke yang dialaminya. Jadi penggunaan kombinasi antiepilepsi akan menambah ketidakpatuhan pasien. Ketidakpatuhan pasien epilepsi terjadi pada lebih dari 60 % pasien dan meningkat sejalan dengan kompleksitas pengobatan dan tidak tergantung usia, jenis kelamin, tipe epilepsi maupun frekuensi serangan (Gidal *et al.*, 2005). Ketidakpatuhan dapat diatasi dengan pemberian konseling kepada keluarga pasien.

vi. **Loading dose**

Penggunaan fenitoin sebagai anti kejang dan profilaksi kejang pada pasien stroke memerlukan *loading dose* pada awal pemakaian karena onset (mula kerja) yang lambat (0,5-1jam). Sebanyak 2 pasien adalah pasien stroke perdarahan yang rawan terjadi kejang. Pada kedua pasien ini digunakan fenitoin injeksi 3x1ampul (3x100mg). *Loading dose* sebagai antikejang adalah 15-20mg/kg BB iv dengan kecepatan tidak boleh lebih dari 50mg/mnt, jika diberikan peroral *loading dose* diberikan dalam 3 dosis terbagi tiap 2 - 4 jam untuk mengurangi efek pada GI. Dosis pemeliharaan iv dan oral adalah 300mg/hari atau 5-6mg/kg dalam 3 dosis terbagi atau 1 - 2 dosis terbagi pada *extended release*. *Loading dose* yang umum untuk pasien dewasa adalah 1000mg yang diberikan dalam 3 dosis terbagi, yaitu 400mg, 300mg, dan 300mg selang waktu 2 jam untuk meminimalkan efek samping pada gastrointestinal.

3. **Adverse Drug Reaction**

Adverse Drug Reaction (ADR) adalah kejadian yang berhubungan dengan obat yang tidak dikehendaki terjadi pada dosis terapeutik, yang pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan hasil diskusi dengan klinisi. Pada penelitian ini tercatat 16 pasien yang mengalami *ADR*.

Tabel 5. Kejadian ADR pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan Surabaya periode 1 September - 31 Oktober 2006

| Nama Obat | Adverse Drug Reaction | Jumlah Pasien | Sifat DRPs |
|---|--------------------------|---------------|------------|
| Lisinopril | batuk | 4 | Aktual |
| Diltiazem, nimodipin, simetidin | pusing | 1 | Aktual |
| Itrakonazol | mual | 1 | Aktual |
| Aspirin, klopidogrel, allopurinol, fenofibrat, diklofenak | rasa tidak enak di perut | 2 | Aktual |
| Fluoksetin | insomnia | 1 | Aktual |
| Salbutamol | hipokalemia | 2 | Aktual |
| Amlodipin | edema perifer | 1 | Aktual |
| NaCl | kenaikan tekanan darah | 1 | Aktual |
| Aspirin+klopidogrel+pentoksifilin | melena | 2 | Aktual |
| Lisinopril, amitriptylin, sefotaksim | drug eruption | 1 | Aktual |
| Aspirin | urtikaria | 1 | Aktual |
| Lisinopril | kenaikan serum kreatinin | 1 | Aktual |
| Fenitoin | kenaikan SGPT-SGOT | 1 | Aktual |

i. Efek samping

Efek samping paling banyak terjadi, yaitu pada 4 pasien, dengan kejadian terbanyak adalah batuk kering yang disebabkan golongan *ACE Inhibitor*. Lisinopril lebih banyak dipakai daripada kaptopril, lisinopril menyebabkan batuk kering pada 4 - 9 % pemakainya. Penelitian ini mencatat kejadian batuk kering berat atau ringan pada 4 pasien.

Efek samping lain yang terjadi adalah pusing yang dialami pasien yang lain. Pasien ini mengalami stroke perdarahan (*Intracerebral hemorrhagi*) dengan tekanan darah tidak terkontrol, sehingga diberikan kombinasi terapi antihipertensi yaitu diltiazem, nifedipin, nimodipin, lisinopril, bisoprolol. Pasien dirawat selama 30 hari dan mengeluh pusing. Pusing ini bisa disebabkan oleh perjalanan penyakit, berbaring lama, dan diperparah oleh penggunaan obat yang menyebabkan pusing. Diltiazem diketahui menyebabkan pusing pada 5 - 12 % pemakainya, nimodipin 1 - 4 %, dan simetidin 1 - 10 %. Pasien mual yang lain mendapatkan itrakonazol karena mengalami penyakit kulit (lama berbaring). Itakonazol potensial menyebabkan mual (11 %), sehingga pasien merasa tidak enak di perut dan masih memerlukan simetidin. Jika itrakonazol tetap digunakan sebaiknya simetidin diganti dengan ranitidin dengan efek pusing lebih rendah dan tidak bereaksi dengan itrakonazol.

Efek samping berupa rasa tidak enak pada gastro intestinal terjadi pada pasien 2 pasien. Pasien pertama adalah pasien stroke iskemik dengan hemiparese dan komplikasi hipertensi. Pasien ini menerima kombinasi aspirin dan klopidogrel yang keduanya mengakibatkan gangguan pada gastrointestinal. Aspirin menyebabkan mual, muntah, *dyspepsia*, rasa tidak nyaman pada epigastrik, *heartburn*, nyeri lambung, GI ulserasi (6 - 31 %), erosi gastrik, eritema gastrik, ulser duodenal. Klopidogrel menyebabkan nyeri abdomen (2 - 6 %), *dyspepsia* (2 - 5 %), diare (2 - 5 %), mual (3 %). Pasien ini juga menerima obat lain yang menyebabkan gangguan pada GI yaitu allopurinol. Allopurinol menyebabkan mual (1,3 %) dan muntah (1,2 %). Sebaiknya salah satu antiplatelet dihentikan. Pasien ini menerima antasid untuk mengatasi rasa tidak enak pada perutnya.

Pasien kedua mengalami hal yang sama. Pasien ini mengeluhkan rasa tidak enak di perutnya. Obat-obat yang dikonsumsi yang menyebabkan rasa tidak enak di perut adalah allopurinol, fenofibrat, dan diklofenak. Fenofibrat diberikan karena trigliserida pasien tinggi. Efek samping fenofibrat pada GI adalah nyeri abdomen (5 %) dan konstipasi. Pasien ini menerima na-diklofenak untuk mengatasi nyeri akibat gout. Diklofenak diketahui mempunyai efek samping pada GI berupa kram abdomen (3 - 9 %), nyeri abdomen (3 - 9 %), konstipasi (3 - 9 %), diare (3 - 9 %), flatulen (3 - 9 %), muntah (3 - 9 %), distensi abdomen (1 - 3 %), *peptic ulcer*/ perdarahan GI (0,6 - 2 %). Pasien ini menerima ranitidin untuk mengatasi rasa tidak nyaman di perut. Pasien ini adalah pasien geriatri sehingga jika dosis fenofibrat sesuai akan mengurangi efek samping pada GI, dapat juga mengganti diklofenak dengan *NSAID* lain yang efek pada GI lebih kecil, misal ibuprofen (daya analgesik lebih lemah).

Fluoksetin adalah antidepresan yang dapat diberikan pada pasien dengan gangguan depresi. Pasien ini gelisah dan tidak bisa tenang. Efek samping fluoksetin yang muncul pada pasien ini adalah insomnia. Frekuensi insomnia pada pemakaian fluoksetin cukup besar yaitu 10 - 33 %. Sebaiknya fluoksetin pada pasien ini dihentikan karena pasien ini sudah menerima alprazolam, dimana alprazolam sendiri berinteraksi dengan fluoksetin.

Salbutamol mempunyai efek samping antara lain takikardi, hipertensi, atrial fibrilasi, hipokalemia, kenaikan serum glukosa, sampai *Stevens Johnson syndrome*. Terdapat 1 pasien menerima salbutamol untuk mengatasi pneumonia. Takikardi terjadi sehari setelah pemberian nebulizer salbutamol. Pasien ini juga mengalami hipokalemia tetapi sebelum menerima salbutamol, jadi salbutamol potensial memperparah hipokalemia pasien. Sebaiknya salbutamol diganti ipratropium bromida dan pasien diberi oksigenasi yang cukup. Pasien ini akhirnya meninggal karena komplikasi sepsis dan asidosis respiratorik. Efek samping salbutamol berupa hipokalemia juga muncul pada 1 pasien. Pasien ini mendapatkan salbutamol karena PPOM. Jika memungkinkan sebaiknya salbutamol diganti dengan ipratropium bromida sebagai bronkodilator dengan oksigenasi yang cukup.

Amlodipin menyebabkan edema perifer pada 2 - 5 % pemakainya dan tergantung dosis. Sebanyak 1 pasien mengalami edema perifer 2 hari setelah dirawat. Sebelum menjalani rawat inap pasien yang dirawat karena fraktur tulang dan stroke iskemik ini rutin mengkonsumsi amlodipin 5mg 1x1 karena ada riwayat penyakit jantung. Pada saat terjadi edema, kadar albumin pasien ini turun dibawah normal (2,7g/dL). Saat kadar albumin naik menjadi 2,9g/dL, edema berkurang. Penanganan edema pada pasien ini jika tidak mungkin menghentikan amlodipin adalah dengan diuretik (pasien sudah diberi furosemid).

Pasien lain adalah pasien stroke perdarahan dengan berbagai komplikasi (hipertensi, AF, gangguan fungsi ginjal). Pada hari-hari terakhir perawatan pasien ini mengalami hiponatremia (128mEq/L) dan diterapi dengan NaCl 3 %. Penggunaan NaCl pada pasien hipertensi harus dilakukan dengan hati-hati dan monitor tekanan darah dengan ketat.

Efek samping kombinasi aspirin + klopidoqrel + pentoksifillin berupa melena terjadi pada pasien dua pasien. Pasien pertama menerima kombinasi ini selama 7 hari. Pasien pulang dengan kondisi yang membaik dan masuk rumah sakit lagi dengan melena 2 hari setelah di rumah. Pasien ini tidak ada riwayat penyakit hati (cirrhosis) maupun gastrointestinal. Pasien kedua menerima kombinasi ini hanya satu hari, 7 hari berikutnya pasien menerima kombinasi aspirin dan klopidoqrel. Kondisi pasien yang buruk membuat pasien ini akhirnya meninggal dan dilaporkan oleh perawat, bahwa pasien mengalami melena.

ii. Alergi

Jenis alergi yang teramati pada penelitian ini adalah urtikaria karena penggunaan aspirin dan *drug eruption* karena lisinopril, amitriptylin dan sefotaksim (diduga). Urtikaria kronis terjadi pada 1 pasien karena penggunaan aspirin. Antiplatelet pada pasien ini kemudian diganti dengan klopidothrombopar yang mempunyai mekanisme berbeda dari aspirin.

Pasien lain mengalami *drug eruption* berupa bentol merah dan gatal di seluruh badan. Konsultasi kepada dokter spesialis kulit hanya dinyatakan sebagai *drug eruption*. Dari obat-obat yang digunakan pasien ini diduga ada 3 obat yang dapat mengakibatkan *drug eruption* pada pasien, yaitu lisinopril (1 - 2 %), sefotaksim (1 - 10 %), dan amitriptylin yang baru digunakan 10 hari. Obat-obat ini kemudian dihentikan dan pasien hanya menerima dexamethason dan mebhidrolin napadisilat sampai pulang dalam keadaan membaik.

iii. *Drug induced laboratory change* dan *drug induced disease*

Drug induced laboratory change dan *drug induced disease* adalah obat yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium dan dapat menyebabkan penyakit. Pada penelitian ini terjadi dua kejadian yaitu penggunaan lisinopril yang mengakibatkan naiknya serum kreatinin sehingga menyebabkan *acute renal failure* dan penggunaan fenitoin yang menyebabkan naiknya enzim hepatic (SGPT/SGOT) sehingga menyebabkan kerusakan hati.

Pasien tersebut adalah pasien yang mengalami kenaikan serum kreatinin setelah penggunaan lisinopril. Pasien ini adalah pasien stroke perdarahan dengan riwayat AF, gangguan fungsi ginjal, dan hipertensi. Pasien datang dengan harga serum kreatinin 2,5mg/dL (normal : 0,5-1,5mg/dL) dan BUN 15,5mg/dL (normal: 10-24mg/dL). Pasien mendapat terapi lisinopril untuk hipertensinya. Setelah memakai lisinopril selama 4 hari serum kreatinin meningkat menjadi 3,45mg/dL dan 4 hari berikutnya menjadi 4,1mg/dL. Mekanismenya yaitu melalui adanya kerusakan perfusi ginjal, sel juxtaglomerular dari ginjal mengeluarkan renin ke dalam plasma dan limfa. Renin kemudian memecah angiotensin menjadi angiotensin I (AT I) yang kemudian diubah menjadi angiotensin II (AT II) oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). AT II menyebabkan dua kejadian fisiologis yang dapat memperbaiki perfusi ginjal. Pertama, efek langsung berupa vasokonstriksi yang mengurangi darah ke organ mayor dan secara tidak langsung menaikkan volume intravaskuler melalui mekanisme aktivasi aldosteron dan vasopresin. Kedua, terutama adalah vasokonstriksi *arteriole efferent* dari ginjal yang menjaga agar tekanan hidrostatik intraglomerular adekuat. Pada kondisi penurunan tekanan arteri atau sirkulasi volume efektif, sistem renin-angiotensin-aldosteron diaktivasi sehingga menyebabkan kenaikan renin plasma dan AT II. Pemberian *ACE Inhibitor* menghambat pembentukan AT II yang dibutuhkan untuk vasokonstriksi *arteriole efferent*, sehingga kompensasi fisiologis yang diharapkan untuk menjaga tekanan hidrostatik glomerular tidak tercapai. Hal ini menyebabkan penurunan tekanan hidrostatik glomerular dan *GFR* (*Glomerular Filtration Rate*) yang ditandai naiknya serum kreatinin (Koda-Kimble *et al.*, 2005). Suatu *review* yang dilakukan Ali Ahmed menemukan bahwa pasien dengan gangguan fungsi ginjal sebelumnya dan menerima terapi *ACE Inhibitor* mengalami kenaikan serum kreatinin 25 % dari *baseline*. Kenaikan akut terjadi pada 2 minggu pertama (15 % dari *baseline*) dan kenaikan gradual (10 %) pada 4 minggu terapi. Setelah 4 minggu serum kreatinin stabil selama intake garam dan cairan normal. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal kenaikan serum kreatinin terjadi lebih lambat (10 % dari *baseline*) pada minggu pertama terapi *ACE Inhibitor*. Pasien

dengan fungsi ginjal normal tetapi ada kelainan jantung, depleksi volume, atau bilateral stenosis arteri ginjal mengalami kenaikan serum kreatinin yang sangat signifikan ($\approx 225\%$ dari *baseline*). Pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $> 1,5\text{mg/dL}$) yang menerima terapi *ACE Inhibitor* berisiko 5 kali mengalami hiperkalemi daripada pasien dengan fungsi ginjal normal dan adanya kelainan jantung menaikkan risiko hiperkalemi 3 kali dari pasien normal. Penggunaan bersama diuretik menurunkan risiko 60% hiperkalemi (Ahmed, 2002).

Penggunaan fenitoin pada pasien dipenelitian ini menyebabkan kenaikan enzim hepatik. Pasien ini tidak ada riwayat gangguan fungsi hati sebelumnya. Sebaiknya fenitoin diganti dengan antikejang lain yang tidak menaikkan enzim hepatik (anti kejang golongan baru). Fenitoin merupakan *drug induced hepatotoxicity* dengan intensitas $< 1\%$, melalui morfologi nekrosis submasif, hepatitis lobular, hepatitis kolestatis, hepatitis granulomatous dengan mekanisme hipersensitifitas, idiosinkrasi, dan metabolit toksik.

4. Drug Interaction

Kejadian interaksi obat pada penelitian ini teramati pada 1 pasien. Jenis interaksi obat yang diidentifikasi adalah jenis interaksi obat yang memiliki level signifikansi 1 dan 2. Kajian potensial ini terjadi pada 1 pasien yang mendapatkan carbamazepin + diltiazem. Interaksi antar obat ini termasuk kategori interaksi dengan level signifikansi 2. Diltiazem menghambat metabolisme di hati meningkatkan konsentrasi serum carbamazepin sehingga toksisitas meningkat, carbamazepin menaikkan metabolisme diltiazem.

KESIMPULAN

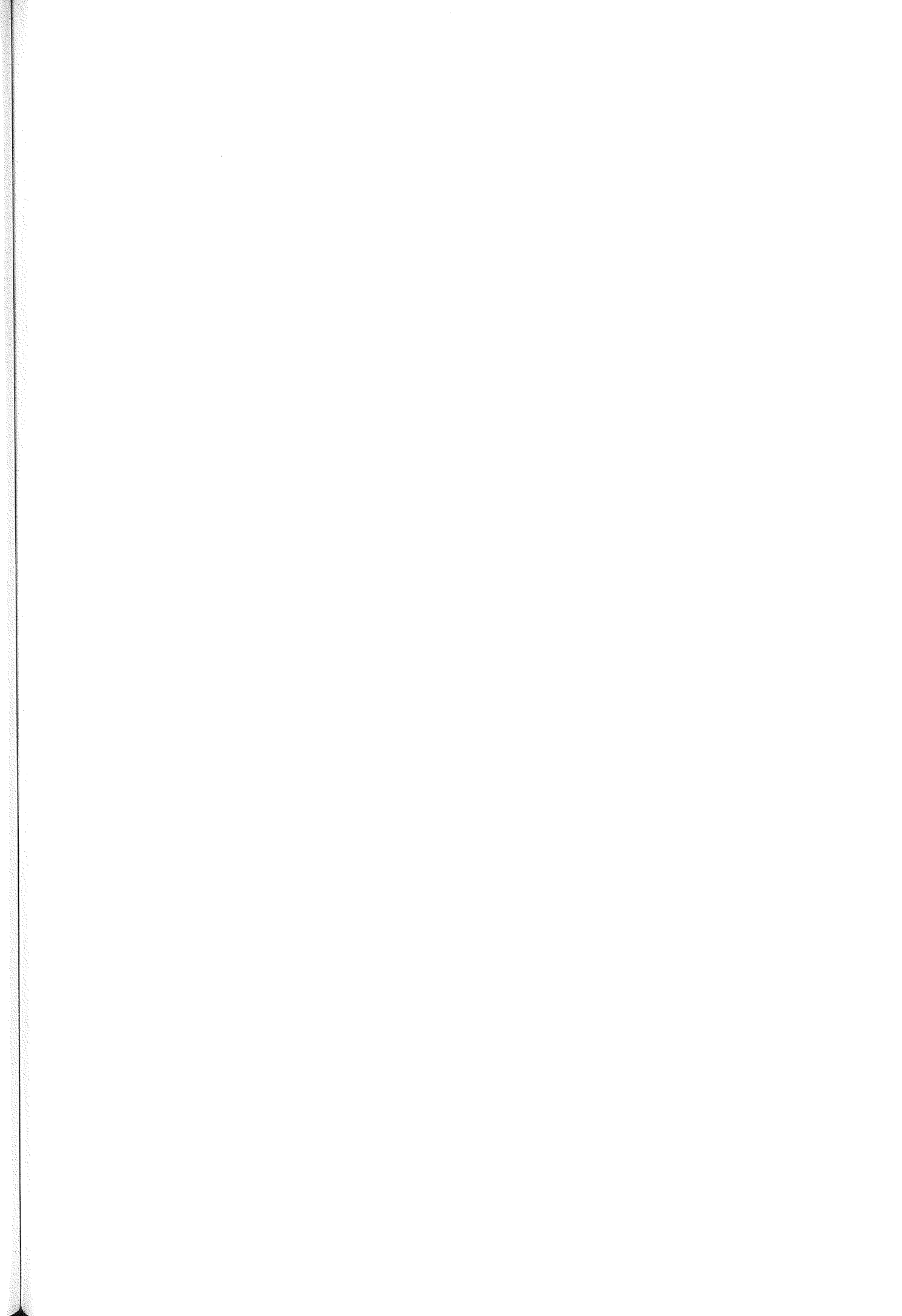
Hasil penelitian prospektif yang melibatkan 102 pasien stroke rawat inap RSAL Dr. Ramelan periode 1 September - 31 Oktober 2006 ditemukan 67 (65,69%) pasien mengalami *DRPs* dengan rincian *drug needed* (22,50%), *wrong drug/ inappropriate drug* (26,67%), *wrong dose* (21,67%), *adverse drug reaction* (13,33%), *drug interaction* (0,98%). Hasil penelitian ini merekomendasikan perlunya disusun standar pelayanan medis stroke dengan mengacu pada *guidelines* yang sudah ada dan peningkatan peran farmasis klinik di unit stroke untuk mengurangi kejadian *DRPs* sehingga meningkatkan *outcome* pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams H.P, Jr, Adams R.J, Brott T, delZoppo G.J, Furlan A, Goldstein L.B, Grubb R.L, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski T.G, Marler J.R, Hademenos J, 2003, Guideline for the early management of patient with ischemic stroke, *Stroke*, 34,1056
- Ahmed A, 2002, Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Heart Failure and Renal Insufficiency: How Concerned Should We Be by the Rise in Serum Creatinine?, *J Am Geriatr Soc*, 50, 1297 doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50321.x
- American Society of Health-System Pharmacist, 2005, *Medication Teaching Manual: The Guide to Patient Drug Information*, Bethesda MD, American Society of Health-System Pharmacists Inc., Wisconsin Avenue
- Bath P.M., Bath-Hextall F.J., Pentoxifylline, 2004, Propentofylline and Pentifylline for acute ischemic stroke, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3, CD0000162

- Barrie W, Harrison V, Khanderia U, Kiningham R, Rubenfire M, Standiford C, Green L, National Guideline Clearinghouse, 2004, *Screening and management of lipids*, available at www.guideline.gov (diakses 31 Juli 2006)
- Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Öhlin H, Erlinge D, 2005, Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels, *Thromb J* 3,10
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T., 2004, *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, National Institutes of Health Publication D4-5230
- Cipolle R.J, Strand L.M, Morley P.C, 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, McGraw-Hill, Health Professions Division
- Cohen M.R, 1999, *Medication Errors*, The American Pharmaceutical Association, Washington, USA
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Faukkner J.D, Bartlett J, Hicks P, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Alzheimer's Disease*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Feigin V.L, Anderson N, Rinkel G.J.F, Algra A, van Gijn J, Bennet D.A, 2005, Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage, *Cochrane Database Syst Rev.*, 3, CD 004583
- Floriddia D.G, *Management of Medication Errors*, 2000, American Pharmaceutical Association Annual Meeting
- Gidal B.E, Garnett W.R, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Epilepsy*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL, 2006, Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*, 37, 1583-1633
- Hankey J.H, Eikelboom J.W, 2005, Adding Aspirin to Clopidogrel after TIA and ischemic stroke, *Neurology* 64, 1117-1121
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, 2003 American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 107(12):1692-711. [254 references] PubMed, available at www.guideline.gov (diakses 31 Juli 2006)
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J., 2005, *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, 2006, *Drug Information Handbook*, 14th Ed, Lexi-comp, Ohio, USA
- Lumbantobing SM, 2003, *Stroke Bencana Peredaran Darah di Otak*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Manktelow B, Gillies C, Potter J.F, 2006, Intervention in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence, *Cochrane Database Syst Rev.*(4): CD 002091

- Mayberg MR, Chair H, Batjer H, Dacey R, Diringer M, Haley E.C, Heros R.C, Sternau L.L, Torner J, Adams H.P.Jr, Feinberg W, Thies W, 1994, Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, *Americans Heart Association*, 71-0060
- Misbach J, Tobing S.M.L., Ranakusuma T.A.S., Suryamiharja A, Harris S, Bustami M, 2004, *Guideline Stroke*, Kelompok Studi Serebrovaskuler Persatuan Dokter Saraf Indonesia, PERDOSSI, Jakarta
- Sacco R.L, Adams R, Albers G, Alberts M.J, Benavente O, Furie K, Goldstein L.B, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston S.C, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton E.J, Marks M, Schwamm L.H, Tomsick T, National Guideline Clearinghouse, 2006, *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack*, available at www.guideline.gov (diakses 31 Juli 2006)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1997, *Management of Patients with Stroke*, A National Clinical Guidelines Recommended for use in Scotland
- Semla T.P., Beizer J.L., Higbee M.D., 2002, *Geriatric Dosage Handbook*, 7th Ed, American Pharmacists Association, Lexi-comp
- Stockley I.H, 2002, *Stockley's Drug Interaction*, 6th Ed, Pharmaceutical Press, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London
- Talbert R.L, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach: Hyperlipidemia*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York
- The Intercollegiate Working Party for Stroke, Royal College Physicians, 2004, *National Clinical Guidelines for Stroke*, 2nd ed, London



TINGKAT PERESEPAN ANTIBIOTIK DI PUSKESMAS KABUPATEN SLEMAN YOGYAKARTA SELAMA TAHUN 2004 - 2008

Saepudin

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

e-mail: saepudin@uii.ac.id

ABSTRAK

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa persepan obat di puskesmas cenderung berlebih, salah satunya adalah antibiotik. Permasalahan yang potensial terjadi akibat penggunaan antibiotik yang berlebihan adalah pesatnya pertumbuhan bakteri-bakteri yang resisten, di samping potensi terjadinya efek yang tidak dikehendaki dan bertambahnya beban biaya kesehatan yang harus ditanggung baik oleh pasien maupun pemerintah. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui tingkat persepan antibiotik di puskesmas yang berada di Kabupaten Sleman Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta selama tahun 2004 - 2008. Penelitian dilakukan dengan menggunakan data penggunaan antibiotik dari 5 (lima) puskesmas yang dipilih secara *purposive sampling*. Data penggunaan antibiotik setiap puskesmas untuk lima tahun selama tahun 2004 - 2008 diperoleh dari unit farmasi puskesmas, meliputi data jenis antibiotik, bentuk sediaan, serta jumlah penggunaan. Kuantitas penggunaan antibiotik selanjutnya dihitung dalam satuan DDD/1000 kunjungan pasien rawat jalan (DDD/1000KPRJ) berdasarkan metode ATC/DDD yang direkomendasikan WHO, dan selanjutnya dihitung persentase persepan antibiotik berdasarkan persentase pasien rawat jalan yang mendapatkan resep antibiotik, menggunakan asumsi persepan antibiotik untuk setiap pasien adalah 5 (lima) hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik di kelima puskesmas selama tahun 2004 - 2008 menunjukkan pola yang hampir seragam dalam hal jenis antibiotik dan kuantitas penggunaan untuk setiap jenis antibiotik. Namun demikian terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal total kuantitas antibiotik yang digunakan selama tahun 2004 - 2008 dan juga rata-rata persepan antibiotik. Selama tahun 2004 - 2008 rata-rata tingkat persepan antibiotik di kelima puskesmas berkisar antara 13,6 % sampai 21,2 %, dan jenis antibiotik yang diresepkan relatif sama di antara kelima puskesmas tersebut.

Kata kunci: antibiotik, ATC/DDD, DDD/1000KPRJ, puskesmas

ABSTRACT

As bacterial resistance to antibiotics became a major public-health problem, antibiotic use is increasingly recognised as the main selective pressure driving this problem. Some researchs reported a high rates of antibiotic prescription in primary care, especially for respiratory tract infections. To combat antibiotic resistance, monitoring of antibiotic prescription should accompany other surveillance programmes. However, data for antibiotic prescriptions are often scarce and not freely available. This research was aimed to know antibiotic prescription rates at primary health center (PHC) in Sleman Yogyakarta during 2004 - 2008. Data of antibiotic use obtained from pharmacy unit of 5 PHCs in Sleman Yogyakarta, and the PHCs were selected purposively based on data availability throughout the study periods. Antibiotic utilization was retrieved including name, dosage form, and quantity of use. The quantity of antibiotics use finally expressed as the number of defined daily dose (DDD) per 1000 admissions based on 2003 ATC/DDD guideline released by WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, and then antibiotic prescription rates for each PHC was calculated using the number of DDD per 1000 admissions based an assumption that at the PHCs systemic antibiotics were prescribed for 5 days. Antibiotic utilization for each PHC was compared for each year during 2004 - 2008 including total number of antibiotics agents used, total quantity of antibiotics used, and also antibiotics prescription rates. During 2004 - 2008, average of antibiotic prescription rates in the 5 PHCs range from 13.6 % to 21.2 %, and the item of used antibiotics were relatively same among the PHCs.

Keywords: antibiotic, ATC/DDD, prescription, primary health center

PENDAHULUAN

Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik merupakan masalah global yang telah menjadi perhatian banyak pihak (Crosgrove *et al.*, 2002). Permasalahan ini telah memberikan dampak yang sangat besar tidak hanya terhadap beban biaya pengobatan di suatu negara, akan tetapi juga terhadap permasalahan masyarakat secara umum. Banyak negara telah menunjukkan upaya serius untuk mencegah berkembangnya masalah resistensi ini dengan membuat kebijakan secara nasional, namun upaya yang telah dilakukan tersebut masih dirasa kurang, terutama dalam tataran praktis di area pelayanan kesehatan (WHO, 2001).

Kenyataan bahwa timbulnya resistensi bakteri terhadap antibiotik sangat terkait dengan tingginya penggunaan antibiotik sudah sangat jelas. Bukti-bukti yang ada telah menegaskan bahwa penggunaan antibiotik tidak hanya berkaitan dengan bakteri dan pasien yang diobati, namun juga berkaitan dengan populasi masyarakat secara luas (Bronzwaer *et al.*, 2002; Rubin *et al.*, 2002). Oleh karena itu, data-data penggunaan antibiotik seharusnya selalu dikumpulkan untuk menilai risiko berkembangnya resistensi bakteri, dan akan lebih baik lagi apabila data-data tersebut dikumpulkan dengan satuan dan format yang terstandar (Filius *et al.*, 2005).

Untuk mencegah semakin berkembangnya resistensi bakteri terhadap antibiotik diperlukan perencanaan dalam penggunaan antibiotik dan juga program pengendalian resistensi yang strategis. Distribusi penggunaan antibiotik di tempat-tempat pelayanan kesehatan sangat penting untuk diketahui. Data-data tersebut seharusnya dikumpulkan secara berkelanjutan dari waktu ke waktu sehingga dapat memberikan gambaran yang jelas dan dapat digunakan untuk evaluasi yang berkelanjutan (Bronzwaer *et al.*, 2002).

Beberapa penelitian menemukan bahwa penggunaan obat di pusat pelayanan kesehatan masyarakat (puskesmas) cenderung berlebih. Pada berbagai kasus penyakit ringan dan dapat sembuh sendiri, seperti infeksi saluran pernafasan akut dan diare, penggunaan antibiotik cenderung tinggi. Di samping itu jenis obat yang diresepkan juga cukup beragam. Terdapat dua penyebab utama tingginya penggunaan antibiotik di puskesmas, yaitu keterbatasan pengetahuan petugas kesehatan tentang bukti-bukti ilmiah terkini serta perilaku pasien terkait obat (Dwiprahasto, 2006).

Sejak tahun 1996 WHO (*World Health Organization*) telah merekomendasikan metode ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical*) sebagai standar global untuk studi penggunaan obat. Metode ini memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan metode yang lain, salah satunya adalah hasilnya sangat mudah dibandingkan antar institusi, bahkan antar negara (Birkett, 2002; Hasle, 2002). Metode ini juga telah terbukti dapat digunakan untuk mengevaluasi penggunaan obat untuk pasien rawat jalan di suatu wilayah. Dalam evaluasi penggunaan antibiotik, satuan DDD yang dinyatakan dalam DDD per 1000 penduduk dapat menggambarkan penggunaan antibiotik di suatu wilayah dan hasilnya dapat dibandingkan dengan wilayah lain untuk mengetahui perbandingan tingkat penggunaan antibiotik antarwilayah (Monnet *et al.*, 2004).

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui tingkat persebaran antibiotik di puskesmas yang terdapat di wilayah Kabupaten Sleman Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta.

Penelitian dilakukan dengan menggunakan data penggunaan antibiotik selama lima tahun (2004 - 2008) dengan harapan dapat diperoleh gambaran tingkat peresepan yang lebih komprehensif dan lebih menarik untuk dibandingkan.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan menggunakan data penggunaan antibiotik dari 5 (lima) puskesmas yang dipilih secara *purposive*, yaitu berdasarkan pertimbangan ketersediaan data penggunaan antibiotik. Puskesmas yang dipilih adalah puskesmas yang terdapat di wilayah Kabupaten Sleman yang telah mendapat sertifikat ISO karena puskesmas tersebut memiliki data penggunaan antibiotik yang lengkap. Data penggunaan antibiotik setiap puskesmas untuk lima tahun selama tahun 2004 - 2008 diperoleh dari unit farmasi puskesmas, meliputi data jenis antibiotik, bentuk sediaan, serta jumlah penggunaan. Antibiotik yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah antibiotik yang digunakan secara sistemik (antibiotik dengan kode J01 pada sistem ATC/DDD). Kuantitas penggunaan antibiotik selanjutnya dihitung dalam satuan DDD/1000 kunjungan pasien rawat jalan (DDD/1000KPRJ) berdasarkan metode ATC/DDD yang direkomendasikan WHO. Kuantitas penggunaan antibiotik yang diperoleh dalam satuan DDD/1000 KPRJ selanjutnya dikonversikan ke dalam bentuk persen peresepan antibiotik untuk mengetahui tingkat peresepan antibiotik.

Persentase peresepan antibiotik yang digunakan untuk menyatakan tingkat peresepan antibiotik dalam penelitian ini dihitung berdasarkan banyaknya pasien rawat jalan yang mendapat resep antibiotik dari setiap 100 orang pasien. Persentase peresepan antibiotik dihitung dengan cara membagi nilai DDD/1000KPRJ dengan 5 dan selanjutnya dibagi lagi 10. Nilai 5 menggambarkan peresepan antibiotik untuk 5 hari (sesuai dengan definisi DDD, yaitu dosis pemeliharaan sehari untuk indikasi utama pada orang dewasa, sehingga 5 hari=5DDD), sedangkan angka 10 adalah hasil pembagian 1000 dengan 100. Lama peresepan antibiotik ditetapkan selama 5 hari karena aturan peresepan antibiotik yang dilaksanakan di puskesmas di wilayah Kabupaten Sleman adalah untuk 5 hari. Untuk meminimalkan bias hasil perhitungan, obat-obat antituberkulosis yang biasa diresepkan untuk penggunaan lebih dari 5 hari tidak dimasukkan dalam perhitungan.

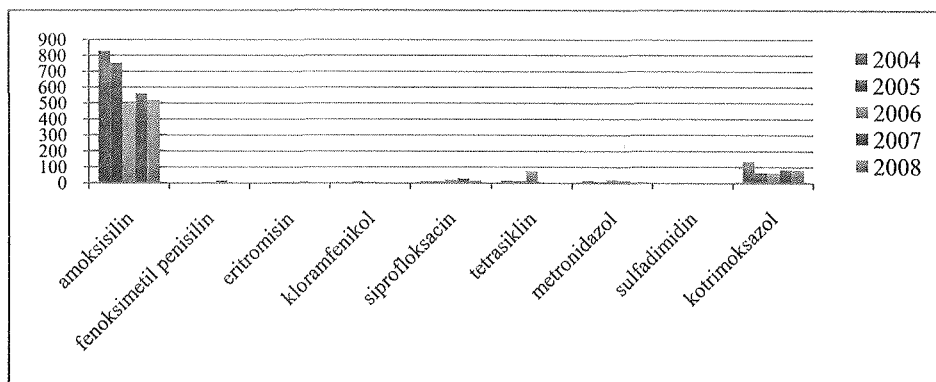
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa secara umum antibiotik yang digunakan di lima puskesmas yang diteliti menunjukkan pola yang seragam dilihat dari jenis antibiotik yang digunakan dan kuantitas penggunaannya. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pengadaan obat di puskesmas hampir sepenuhnya mengikuti sistem droping dari pemerintah, dalam hal ini dari gudang farmasi kabupaten/ kota, dan sedikit sekali yang berasal dari pengadaan sendiri.

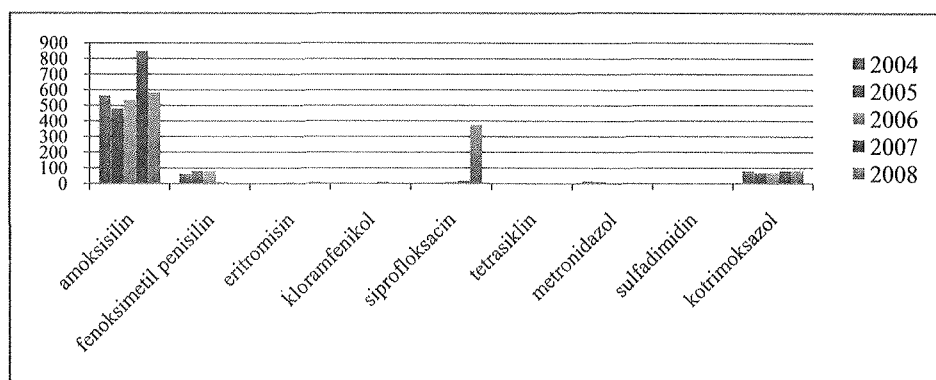
Dari kelima puskesmas yang diteliti diketahui terdapat 8 sampai 9 jenis antibiotik sistemik yang digunakan selama tahun 2004 - 2008, dengan kuantitas penggunaan yang bertingkat-tingkat. Amoksisilin merupakan antibiotik yang secara konstant menunjukkan kuantitas penggunaan paling

tinggi di kelima puskesmas selama kurun waktu penelitian. Hasil ini sama dengan beberapa hasil penelitian lain tentang persebaran antibiotik, karena kemungkinan sampai saat ini amoksisilin masih diyakini cukup efektif untuk mengobati berbagai penyakit infeksi, terutama infeksi saluran pernafasan.

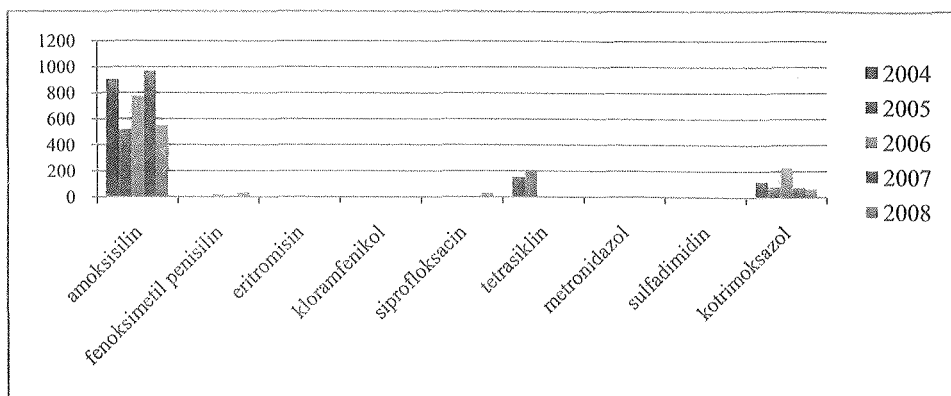
Antibiotik lain dengan kuantitas penggunaan yang cenderung konstant adalah metronidazol, kotrimoksazol, eritromisin, dan kloramfenikol. Tetrasiklin mulai tidak digunakan sejak tahun 2006, kemungkinan disebabkan adanya laporan kejadian resistensi yang terus meningkat di samping adanya antibiotik lain yang lebih aman. Gambaran antibiotik yang digunakan di kelima puskesmas yang diteliti beserta kuantitas penggunaannya yang dinyatakan dengan satuan DDD dapat dilihat pada Gambar 1-5. Adapun kuantitas total penggunaan antibiotik yang dinyatakan dalam satuan DDD/1000KPRJ dan tingkat persebaran antibiotik di kelima puskesmas selama tahun 2004 - 2008 dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.



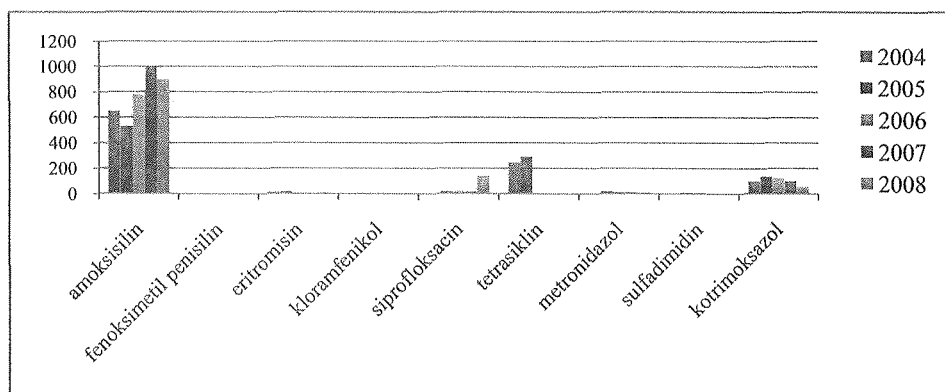
Gambar 1. Antibiotik yang digunakan di Puskesmas A selama tahun 2004 - 2008 beserta kuantitas penggunaannya dalam satuan DDD/1000KPRJ



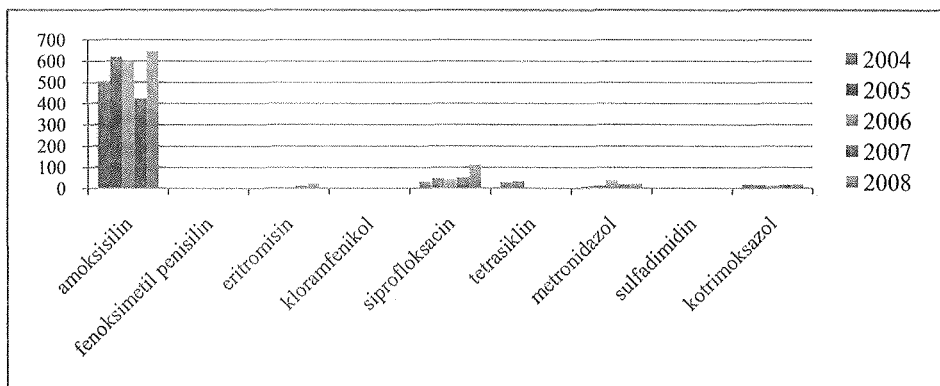
Gambar 2. Antibiotik yang digunakan di Puskesmas B selama tahun 2004 - 2008 beserta kuantitas penggunaannya dalam satuan DDD/1000KPRJ



Gambar 3. Antibiotik yang digunakan di Puskesmas C selama tahun 2004 - 2008 beserta kuantitas penggunaannya dalam satuan DDD/1000KPRJ



Gambar 4. Antibiotik yang digunakan di Puskesmas D selama tahun 2004 - 2008 beserta kuantitas penggunaannya dalam satuan DDD/1000KPRJ



Gambar 5. Antibiotik yang digunakan di Puskesmas E selama tahun 2004 - 2008 beserta kuantitas penggunaannya dalam satuan DDD/1000KPRJ

Di antara hal menarik yang dapat dicermati dari Gambar 1 - 5 adalah terkait penggunaan siprofloksacin yang menunjukkan kecenderungan meningkat. Antibiotik ini sebenarnya baru masuk dalam daftar obat esensial nasional (DOEN) untuk puskesmas pada tahun 2008, akan tetapi penggunaannya di puskesmas mulai meningkat sejak tahun 2006. Antibiotik tersebut merupakan

antibiotik dengan spektrum yang cukup luas dan aman, sehingga dapat digunakan untuk menggantikan antibiotik lama yang sudah kurang efektif dan juga kurang aman. Namun demikian, untuk pengobatan infeksi-infeksi ringan penggunaan siprofloksacin harus tetap dibatasi untuk memperlambat laju perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik ini.

Penggunaan amoksisilin yang cukup tinggi dengan kuantitas yang konstant sebenarnya sangat menarik untuk diteliti dampaknya. Secara teori, penggunaan suatu agen antibiotik dalam waktu yang lama dapat meningkatkan risiko berkembangnya resistensi. Amoksisilin merupakan antibiotik dengan spektrum yang cukup luas dan efektif untuk pengobatan berbagai infeksi ringan sampai sedang seperti pada saluran pernafasan. Efikasi antibiotik ini sebenarnya penting untuk dipertahankan dengan jalan mengatur penggunaannya.

Beberapa antibiotik dengan risiko efek toksik yang cukup besar perlu mendapatkan perhatian lebih dalam peresepannya. Contohnya adalah kloramfenikol dan turunan sulfa. Banyak ahli yang telah mengeluarkan peringatan tentang pentingnya membatasi penggunaan kloramfenikol terkait dengan efek toksiknya yang serius, yaitu anemia aplastik, walaupun tingkat kejadiannya rendah.

Antibiotik-antibiotik lama yang masih terbukti aman dalam penggunaannya, seperti antibiotik-antibiotik turunan penisilin, sebenarnya tetap dapat digunakan apabila penggunaan antibiotik direncanakan dan dijadwalkan sedemikian rupa. Strategi *antibiotic cycling*, yaitu dengan melakukan rotasi penggunaan antibiotik secara terjadwal, telah terbukti dapat mengurangi laju berkembangnya resistensi bakteri terhadap antibiotik.

Tabel 1. Total kuantitas penggunaan antibiotik di lima puskesmas di Kabupaten Sleman dalam satuan DDD/1000KPRJ selama tahun 2004 - 2008

| Tahun | Puskesmas | | | | |
|------------------|------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| | A | B | C | D | E |
| 2004 | 1025 | 744 | 1212 | 1023 | 603 |
| 2005 | 873 | 664 | 864 | 1065 | 747 |
| 2006 | 693 | 694 | 1126 | 969 | 706 |
| 2007 | 720 | 986 | 1162 | 1153 | 540 |
| 2008 | 634 | 1071 | 744 | 1130 | 828 |
| Rata-rata | 789 | 831,9 | 1021,6 | 1068 | 684,8 |

Tabel 2. Tingkat peresepan antibiotik pertahun di lima puskesmas di Kabupaten Sleman selama tahun 2004 - 2008

| Tahun | Puskesmas | | | | |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | A | B | C | D | E |
| 2004 | 20,5 | 14,9 | 24,2 | 20,5 | 12,1 |
| 2005 | 17,5 | 13,3 | 17,3 | 20,9 | 14,8 |
| 2006 | 13,9 | 13,9 | 22,5 | 19,3 | 14,1 |
| 2007 | 14,4 | 19,8 | 23,2 | 23,1 | 10,5 |
| 2008 | 12,7 | 21,4 | 14,9 | 22,6 | 16,6 |
| Rata-rata (%) | 15,8 | 16,6 | 20,4 | 21,2 | 13,6 |

Rata-rata tingkat peresepan antibiotik di lima puskesmas seperti terlihat pada Tabel 2 berkisar antara 13,6 % sampai 21,2 %. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi tingkat peresepan antibiotik di suatu tempat pelayanan kesehatan, dan faktor-faktor tersebut sangat menarik untuk

diteliti lebih lanjut. Data yang diperoleh akan sangat bermanfaat, diantaranya dapat digunakan sebagai masukan terkait penyusunan kebijakan penggunaan antibiotik.

Tingkat persentase peresepan antibiotik yang diperoleh dalam penelitian ini mungkin tidak benar-benar menggambarkan tingkat peresepan yang sebenarnya. Hal ini disebabkan karena kuantitas penggunaan antibiotik dihitung dalam satuan DDD yang merupakan satuan kuantitas penggunaan untuk pasien dewasa. Dengan demikian, pada penelitian ini pasien-pasien yang mendapatkan resep antibiotik diasumsikan semuanya adalah pasien dewasa. Namun demikian perhitungan penggunaan obat dalam satuan DDD merupakan metode perhitungan yang mudah dilakukan dengan hasil yang mudah untuk dibandingkan.

Pengumpulan data penggunaan obat dengan metode pengukuran dan satuan yang terstandar seharusnya menjadi salah satu program strategis pemerintah dalam rangka meningkatkan kualitas penggunaan obat. Ketersediaan obat dengan harga yang terjangkau oleh masyarakat tidak akan memberikan dampak perbaikan yang berarti apabila tidak diikuti dengan upaya serius meningkatkan kualitas penggunaan obat, salah satunya adalah dengan melakukan evaluasi penggunaan obat yang berkelanjutan. Khusus terkait penggunaan antibiotik, data-data penggunaan antibiotik akan sangat bermanfaat dalam merumuskan kebijakan terkait penggunaan antibiotik yang rasional yang diharapkan dapat memaksimalkan efek terapi antibiotik dan meminimalkan efek yang tidak diharapkan yang kadang-kadang bersifat fatal.

KESIMPULAN

Penggunaan antibiotik di puskesmas yang terdapat di wilayah Kabupaten Sleman selama tahun 2004 - 2008 menunjukkan pola yang seragam terkait jenis antibiotik dan kuantitas penggunaan untuk tiap jenis, dengan rata-rata tingkat peresepan antibiotik berkisar antara 13,6 % sampai 21,2 %.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (DPPM) Universitas Islam Indonesia yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Birkett, DJ., 2002, The future of ATC/DDD and drug utilization research, *WHO Drug Information*, 16, pp. 238-239
- Bronzwaer, SL., Cars, O., Bucholls, U., Moistad, S., Goettsch, W., et al , 2002, A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance, *Emerging Infectious Diseases*, 8, pp. 272-282
- Cosgrove, SE., Kaye, KS., Eliopoulus, GM., et al., 2002, Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species, *Arch Inter Med*, 162, pp.185-90
- Dwiprahasto, I., 2006, Peningkatan mutu penggunaan obat di puskesmas melalui pelatihan berjenjang pada dokter dan perawat, *JMPK*, 9(2), pp.121-128

- Filius, PM., Liem, TB., van der Linden, PD., *et al.*, 2005, An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals, *J Antimicrob Chemother*, 55, pp 805-808
- Hasle, AKL., 2002, Drug utilization statistics and health policy, *WHO Drug Information*, 16, pp. 235
- Monnet, DL., Molstad, S., Cars, O., 2004, Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care, *J Antimicrob Chemother*, 53(6), pp.1109-1111
- Rubin, MA., Samore, MH., 2002, Antimicrobial use and resistance, *Current Infectious Disease Reports*, 4, pp. 491-497
- World Health Organization, 2001, WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance, diakses dari URL: <http://www.who.int/emc> pada tanggal 13 Januari 2008

UCAPAN TERIMA KASIH

JIF mengucapkan terima kasih kepada Mitra Bestari yang telah memberikan kontribusi atas terbitnya Jurnal Ilmiah Farmasi volume 8 nomor 2, yaitu

Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt
Prof. Dr. Lukman Hakim M.Sc., Apt
Prof. Dr. Iwan Dwiprahasto, MMedSc., PhD

PETUNJUK BAGI PENULIS

1. Naskah dapat merupakan hasil penelitian, survey, atau telaah pustaka yang erat kaitannya dengan bidang kefarmasian, kesehatan, dan lingkungan hidup.
2. Naskah berupa penelitian harus belum dan tidak pernah dipublikasikan dalam media cetak lain.
3. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau dalam bahasa Inggris. Naskah berupa ketikan asli dikirimkan dalam bentuk *print out* dan *soft copy* yang disimpan dalam kepingan CD.
4. Sistematika penulisan ditulis dengan urutan sebagai berikut:
 - a. judul diusahakan cukup informatif dan tidak terlalu panjang,
 - b. nama (nama-nama) penulis (tanpa gelar) dan institusi/alamat tempat bekerja ditulis lengkap dan jelas disertai alamat email korespondensi,
 - c. intisari dan kata kunci ditulis dalam bahasa Inggris. Intisari tidak lebih dari 250 kata yang berisi latar belakang penelitian secara singkat, metode, hasil dan kesimpulan penelitian. kata kunci (*keywords*) terdiri dari 1-5 kata,
 - d. pendahuluan berisi latar belakang, tujuan penelitian, masalah yang mendasari penelitian, dan tinjauan teori,
 - e. metode penelitian menguraikan bahan dan alat yang digunakan, jalannya penelitian, dan analisis data dalam bentuk narasi,
 - f. hasil dan pembahasan,
 - g. kesimpulan dan saran,
 - h. ucapan terimakasih (bila ada), dan
 - i. daftar pustaka.
5. Cara Penulisan: abstrak ditulis dengan jarak 1 spasi dan naskah 1,5 spasi, panjang naskah 10 sampai 15 halaman, dengan format atas dan kiri berjarak 4 cm, kanan dan bawah 3 cm dari tepi kertas ukuran kwarto/A4
6. Tabel harus utuh dan jelas terbaca dengan judul tabel di bagian atas dengan nomor urut angka arab. Judul gambar serta grafik ditulis dibawah gambar/grafik dengan nomor urut angka Arab
7. Pustaka dalam naskah ditulis dalam sistem nama-tahun. Bila pustaka mempunyai lebih dari dua penulis diikuti *et al.*, lalu tahun.

Contoh:
Menurut Thompson (1997), sel kanker kehilangan inhibisi kontak.....
Genus *Erythrina* menunjukkan aktivitasnyasebagai inhibitor COX II dan anti inflamasi (Pillay *et al.*, 2001)
8. Daftar pustaka disusun dalam urutan abjad secara kronologis:
 - a. Untuk buku: nama pokok dan inisial pengarang, tahun terbit, *judul buku*, jilid, edisi, nama penerbit, tempat terbit, halaman yang diacu
 - b. untuk karangan dalam buku: nama pokok dan inisial pengarang, tahun, judul karangan, inisial dan nama editor, *judul buku*, nama penerbit, tempat terbit, halaman permulaan dan akhir.
 - c. untuk karangan dalam majalah atau jurnal: nama pokok dan inisial pengarang, tahun, judul karangan, singkatan nama majalah (*italic*), volume (*italic*), halaman permulaan dan akhir karangan tersebut

Contoh:
Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim,G., edisi IV, UI press, Jakarta, pp. 124-143

Grudee, J., 1986, The influence of systemicand local factors on the development of atherosclerosis, dalam J.K Maruki and S. Bagio (Eds.), *Human Atherosclerosis*, Academic Press, London, pp. 131-164

Bryan, T.M., and Chech, T.R., 1999, Telomerase and the maintenance of Chromosome, *Curr. Opin. Cell. Biol*, 11, pp. 318-324
9. Apabila diperlukan ucapan terimakasih, supaya dicantumkan di bagian akhir naskah dengan menyebutkan secara legkap: nama, gelar dan penerima ucapan
10. Redaksi berhak menetapkan tulisan yang akan dimuat, mengadakan perubahan susunan naskah, memperbaiki bahasa, meminta penulis untuk memperbaiki naskah, dan menolak naskah yang tidak memenuhi syarat.
11. Penulis yang naskahnya dimuat akan menerima terbitan dua eksemplar.

