



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

P-ISSN-1693-8666
E-ISSN-2657-1420



Jurnal Ilmiah Farmasi

Scientific Journal of Pharmacy

Vol 19-2nd edition
August- December 2023

Page 97 - 242

Now Available at :

 journal.uii.ac.id/jif

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jalan Kaliurang KM. 14,5
Yogyakarta 55584
Telp. (024) 896439 ext. 3047
email : jif@uui.ac.id

JURNAL ILMIAH FARMASI (Scientific Journal of Pharmacy)

Head of the Journal

Head of Pharmacy Department
Universitas Islam Indonesia

Editor in Chief

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

Managing Editors

apt. Annisa Fitria, M.Sc.
apt. Chynthia Astiti Putri, M.Si
apt. Sista Werdyani, M.Biotech
apt. Yosi Febrianti, M.Sc.
apt. Siti Zahliyatul Munawiroh, Ph.D.
apt. Dian Medisa, MPH
Dr. apt. Rochmy Istikharah, M.Sc.
Dr. apt. Oktavia Indrati, M.Sc.

Editorial Boards

Prof. Dr. Is Fatimah
Prof. Patrick A. Ball
Dr. Hana Morrissey
Prof. Muhammad Taher
Assoc. Prof. Che Suraya Zin
Assoc. Prof. Deny Susanty
Dr. Mathew Bertin
Dr. Mohamed Haddad
Dr. Tommy Julianto
Prof. Dr. Abdul Rohman
Dr. Ronny Martien

Reviewers

Dr. apt. Bangunawati Rahajeng, M.Si.	apt. Okti Ratna Mafruhah, M.Sc., Ph.D.
apt. Suci Hanifah, M.Si., Ph.D.	apt. Diesty Anita Nugraheni, M.Sc.
Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo	Dr. Indriyati Hadi Sulistyaningrum, M.Sc
apt. Saepudin, M.Si., Ph.D.	apt. Puguh Indrasetiawan, M.Sc., Ph.D.
apt. M. Hatta Prabowo, M.Si., Ph.D.	Dr. apt. Lamia Diang Mahalia, M.PH.
Dr. Dwiwarso Rubiyanto, S.Si., M.Si.	Dr. apt. Aris Perdana Kusuma, M.Sc.
Dr. Eka Indra Setiawan	Dr. Tatang Shabur Julianto
apt. Arde Toga Nugraha, M.Sc.	Dr. Noor Fitri
Dr. Lanny Hartanti	Dr. apt. Seftika Sari, M.P.H.
apt. Nora Wulandari, M.Farm	Dr. apt. Lannie Hadisoewignyo
Prof. Dr. apt. T. N. Saifullah	Ibrahim Dankane Bafarawa, B.Sc., M.Sc.
Dr. apt. Hari Purnomo	apt. Halida Rahmania, M.Sc., PhD

Publisher

Department of Pharmacy
Faculty of Mathematics & Natural Sciences
Universitas Islam Indonesia

Address

Department of Pharmacy UII
Jl. Kaliurang km 14,5 Sleman Yogyakarta 55584
Phone. (+62274) 896439 ext. 3047
Email: jif@uii.ac.id
<https://journal.uui.ac.id/IIF>

TABLE OF CONTENTS

Editorial team	i
Table of contents	ii
Preface	iii
The level of knowledge, attitude, and community behavior about halal cosmetics in Makasar District, DKI Jakarta	97-112
Fitria Nugrahaeni, Tuti Wiyati, Nora Wulandari, Meidi Sari Putri Utami	
Cost of illness of patients with chronic kidney failure at Arifin Achmad District General Hospital in Riau Province	113-125
Seftika Sari, Zikra Suhada, Tiara Triagustini	
Factors influencing medication adherence among hypertensive patients at Kotagede II Yogyakarta Primary Health Care	126-142
Alvita Marshanda Purnama Puteri, Ambar Yunita Nugraheni	
Depiction of parenteral nutrition in intensive care unit patients in one of the hospitals in Tasikmalaya City	143-151
Erma Nur Alpiana, Ilham Alifiar, Fajar Setiawan	
The most cost-economist used of antibiotics in COVID-19 patients: cost-minimization analysis study in hospital	152-160
Yusransyah, Baha Udin	
The differences in the efficacy of nifedipine and methyldopa as antihypertensive therapy in patients with preeclampsia at Dr. H. Moch Ansari Saleh hospital	161-168
Guntur Kurniawan, Helmina Wati, Rezka Annisa	
Formulation of atorvastatin calcium tablets by liquisolid technique using propylene glycol as a solvent and some carrier materials	169-181
Yulias Ninik Windriyati, Melany Dyah Sulisty Rini, Dwi Aji Anggara, Nina Fitriani	
Indonesian marine active compound as main protease inhibitor of SARS-CoV-2: molecular docking study	182-194
Mohamad Reski Manno, Dwi Utami	
Monoterpenoid and sesquiterpenoid active compounds from essential oils of the rhizomes of the <i>Zingiberaceae</i> family	195-208
Hasna Nur Shifa, Lia Marliani, Aris Suhardiman	
Arginase as a potential cancer treatment: a review	209-219
Endah Puspitasari, Silvia Imana Nafiah, Melinda Ayu Trinita	
Transdermal patch formulation from kombucha green tea as an antibacterial <i>Staphylococcus aureus</i>	220-231
Soni Muhsinin, Tria Wulandari Pertiwi, Diki Zaelani	
The potential of several compounds in <i>Peperomia pellucida</i> as a solution to rifampicin resistance in tuberculosis disease	232-242
Iwang Davi Setiawan, Muhammad Reza Putra, Aditya Wardhana, and Sista Werdyani	



Copyright © 2023 by Authors. Licensee Universitas Islam Indonesia. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

PREFACE

Alhamdulillah, all praise is due to Allah Ta'ala, who has bestowed the opportunity and strength so that the **Scientific Journal of Pharmacy (JIF) Vol. 19 No. 2 of 2023** can be published. This issue contains twelve articles, six on the Pharmaceutical Science topic and six from the Clinical Pharmacy scope. The article presented in the Clinical Pharmacy scope reviews the effectiveness of therapy for patients in hospitals and the evaluation of pharmacist services in health facilities. Meanwhile, papers in the Pharmaceutical Science area include testing drugs from natural ingredients and their approach through *in vitro* and *in silico* methods.

We hope that all the articles presented in this issue provide benefits and add insight to readers regarding the development of research in pharmacy and health. We eagerly await suggestions and constructive criticism from readers. We also invite readers to participate in submitting articles to be published in this journal. For interested readers, they can pay attention to the submission guidelines and immediately send the manuscript to our online journal system (OJS).

Finally, we wish you happy reading and apologize for any errors or omissions in the publication of this issue.

Yogyakarta, December 2023
Editor in Chief



The level of knowledge, attitude, and community behavior about halal cosmetics in Makasar District, DKI Jakarta

Tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku masyarakat terhadap kehalalan kosmetik di Kecamatan Makasar Kota Jakarta Timur, DKI Jakarta

Fitria Nugrahaeni^{1*}, Tuti Wiyati², Nora Wulandari², Meidi Sari Putri Utami²

¹Pusat Kajian Halal, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Indonesia

²Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Indonesia

*Corresponding author: fitria.nugrahaeni@uhamka.ac.id

Abstract

Background: Halal is essential for a Muslim, particularly while using cosmetics. Halal cosmetics are those whose ingredients do not originate from non-halal sources. The choice to purchase cosmetics with a halal label falls into the low group, indicating that the halal label has little impact on a consumer's interest in a cosmetic product.

Objective: This study aims to discover the knowledge, attitudes, and behavior of the people of Makasar District towards halal cosmetics.

Method: This research is a cross-sectional observational study undertaken between November 2021 - March 2022. The questionnaire used in the study assesses knowledge, attitudes, and behavior and has been validated for validity. The study includes a total of 519 respondents.

Results: The results showed that 92.9% of respondents had good knowledge, 98.5% had positive attitudes, and 93.2% had good behavior towards halal cosmetics. There is a significant relationship between knowledge and behavior ($p < 0.05$) ($r = 0.166$), as well as attitudes and behavior ($p < 0.05$; $r = 0.215$). Meanwhile, there is no correlation between knowledge and attitudes ($p > 0.05$; $r = 0.086$).

Conclusion: There is a considerable association between knowledge and conduct, but no relationship between knowledge and attitude. The link between attitude and conduct is crucial.

Keywords: Knowledge, attitudes, behavior, halal cosmetics

Intisari

Latar belakang: Bagi seorang Muslim, sangat penting bahwa kosmetik apa pun yang mereka gunakan benar-benar halal. Kosmetik dianggap halal jika komponen dasarnya semua diizinkan dalam Islam. Niat beli tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pelabelan halal pada kosmetik, seperti yang terlihat dari penempatannya dalam kategori rendah.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku tentang kosmetik halal di kalangan penduduk Kabupaten Makassar.

Metode: Penelitian ini dilakukan antara November 2021 hingga Maret 2022 dan dirancang sebagai penelitian observasional *cross-sectional*. Tes validitas dengan 519 peserta mengkonfirmasi keakuratan kuesioner pengetahuan, sikap, dan perilaku yang digunakan dalam penelitian ini.

Hasil: Temuan mengungkapkan bahwa 92,9% responden berpengetahuan luas, 98,5% baik, dan 93,2% berperilaku baik berkaitan dengan kosmetik halal. Terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat pengetahuan dan perilaku ($p < 0,05$; $r = 0,166$); sikap dan perilaku ($p < 0,05$; $r = 0,215$). Sementara itu antara tingkat pengetahuan dan sikap tidak terdapat hubungan ($p > 0,05$; $r = 0,086$).

Kesimpulan: Tingkat pengetahuan berhubungan signifikan terhadap perilaku, namun tidak berhubungan terhadap sikap. Terdapat hubungan signifikan terhadap sikap dan perilaku.

Kata kunci: Tingkat pengetahuan, sikap, perilaku, kosmetik halal

1. Pendahuluan

Halal adalah istilah penting bagi umat Islam untuk zat yang penggunaannya diizinkan oleh Allah SWT dan Rasul-Nya. Segala sesuatu yang berbahaya dan dilarang oleh Allah SWT dan Rasul-

Nya dianggap haram, dan mereka yang terlibat dalam haram akan dihukum di akhirat. Quran dan Hadist menginstruksikan umat Islam untuk hanya menggunakan barang-barang halal, termasuk kosmetik (Rahmadani, 2015). Kesadaran halal sangat penting bagi umat Islam terutama untuk menggunakan segala sesuatu yang halal berdasarkan pemahaman tentang apa yang buruk dan tidak boleh digunakan menurut Al-Quran dan Hadits. Peraturan halal dan haram dalam Al-Quran terdapat dalam surah Al-Baqarah ayat 168 dan Al-Ma'idah ayat 3 (Satria, 2021).

Menurut Nadha (2020), kosmetik dinyatakan halal jika bahan baku yang digunakan dalam pembuatannya tidak berasal dari najis atau tidak halal. Titik kritis kosmetik halal adalah penggunaan bahan kosmetik yang tidak murni atau tidak halal. Menurut hukum Islam, jika kosmetik terbuat dari hewan yang disembelih sesuai syariat maka hukumnya halal. Kosmetik yang berasal dari tanaman adalah halal, namun jika ada zat haram yang dimasukkan dalam proses produksi, mereka tidak lagi halal. Menggunakan kosmetik halal adalah penting karena mereka melindungi seseorang dari segala sesuatu yang bisa berdiri di antara mereka dan Allah SWT.

Tujuan Undang-Undang Jaminan Produk Halal Nomor 33 Tahun 2014 adalah untuk memberikan jaminan kepada produsen Muslim berdasarkan undang-undang bahwa produk mereka halal. Umat Islam harus menyadari pentingnya halal dalam produk kosmetik saat membuat keputusan. Hal ini dibuktikan dengan adanya tanda halal MUI pada kemasan kosmetik. Dengan Jaminan Produk Halal, pembeli dapat yakin bahwa makanan apa pun yang dijual di toko cocok untuk makanan muslim (Septiani & Indraswari, 2018).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil responden yang tertarik untuk membeli kosmetik karena mereka bersertifikat halal, menyiratkan bahwa label halal memiliki sedikit atau tidak ada dampak pada perilaku konsumen (Yasnita, 2015). Menurut Divianjella (2018), jumlah pengetahuan mempengaruhi sikap seseorang terhadap kosmetik halal, dengan tingkat informasi seseorang yang tinggi atau rendah menghasilkan sikap yang lebih baik atau negatif, masing-masing. Perilaku seseorang dalam membeli kosmetik halal mungkin dipengaruhi oleh sikap individu, namun keinginan untuk menggunakan kosmetik halal bergantung pada sikap positif dan negatif mereka tentang produk tersebut.

Menurut BPS (2019) sebanyak 88,45% penduduk Kecamatan Makasar yang berlokasi di Jakarta Timur mengidentifikasi diri sebagai Muslim. Sebanyak delapan puluh lima persen wanita Indonesia menempatkan kosmetik sebagai salah satu dari tiga tuntutan utama mereka (Hakim *et al.*, 2019). Muslim di Kecamatan Makasar, Jakarta Timur, yang berusia antara 17 hingga 65 tahun, berpartisipasi dalam survei tersebut. Kosmetik umum seperti yang digunakan untuk mencuci (sabun, sampo, dan lainnya), melindungi (pelembab, tabir surya, dan lainnya), serta kosmetik untuk merias

wajah adalah fokus dari penelitian ini (lipstik, maskara, dan lain-lain). Peneliti memutuskan untuk melakukan penelitian di Kecamatan Makasar karena belum ada penelitian sebelumnya di wilayah ini. Setiap umat Islam wajib mengonsumsi dan menggunakan barang halal, termasuk kosmetik, sehingga penelitian ini sangat penting.

2. Metode

2.1 Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan desain survei *cross-sectional* untuk menilai keakraban dan preferensi penduduk setempat terhadap, produk kecantikan halal di Kecamatan Makasar. Kaji Etik nomor: 03/22.01/01437 telah diberikan untuk penelitian ini oleh Komisi Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA (KEPKK-UHAMKA). Pengumpulan sampel menggunakan metode *snowball sampling* untuk mengumpulkan data dengan mengirimkan kuesioner ke sekelompok individu dan meminta mereka meneruskannya kepada orang lain berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi berikut ini.

- a) Kriteria Inklusi
 1. Responden beragama Islam
 2. Responden berusia 17 – 65 tahun
 3. Responden bertempat tinggal di Kecamatan Makasar
- b) Kriteria Eksklusi: responden beragama non-Muslim

2.2 Populasi dan sampel penelitian

Peserta dalam survei ini adalah semua warga Muslim di Kecamatan Makasar antara usia 17 dan 65 tahun. Perhitungan jumlah sampel dihitung menggunakan rumus Slovin, diperoleh responden sebanyak 519 orang, namun 1 orang masuk dalam kriteria eksklusi sehingga 518 orang yang dilibatkan dalam penelitian ini.

2.3 Uji validitas dan reliabilitas kuesioner

Versi yang diubah dari kuesioner pengetahuan, sikap, dan perilaku standar digunakan sebagai dasar untuk pengumpulan dan analisis data penelitian ini (Aspari, 2020). Kuesioner penelitian telah diuji validitas dan reliabilitasnya. Berikut adalah tahap pengujian validitas dan reliabilitas kuesioner penelitian.

2.3.1 Uji validitas

Tahap awal pengujian validitas yaitu validasi konten yang melibatkan dosen UHAMKA selaku auditor halal dan selaku penyelia halal yang telah bersertifikat Badan Nasional Sertifikasi Profesi (BNSP). Selanjutnya dilakukan uji validasi konstruk pada 40 responden di luar sampel penelitian. Data uji validitas konstruk diolah menggunakan metode *pearson product moment*. Hasil uji validitas ditentukan apabila r hitung $\geq 0,312$, maka pertanyaan dinyatakan valid. Uji validitas terkait kuesioner tingkat pengetahuan (11 pernyataan), kuesioner sikap (6 pernyataan) dan kuesioner perilaku (6 pernyataan) menunjukkan semua pernyataan telah valid.

2.3.2 Uji reliabilitas

Uji reliabilitas untuk masing-masing domain pertanyaan menunjukkan hasil yang reliabel (*Cronbach's Alpha* $> 0,6$). Kuesioner pengetahuan memiliki *Cronbach's Alpha* 0,685, kuesioner sikap memiliki alfa *Cronbach* 0,705, dan kuesioner perilaku memiliki *Cronbach's Alpha* 0,724.

2.4 Analisis data

Analisis univariat digunakan untuk menganalisis distribusi frekuensi setiap variabel, seperti data sosiodemografi responden serta skor kuesioner pengetahuan, sikap, dan perilaku, yang disajikan dalam bentuk tabel. Analisis bivariat dengan uji *Chi-Square* untuk membangun hubungan antara dua faktor, seperti demografi dan keakraban, sikap, dan praktik masyarakat berkaitan dengan kosmetik halal. *Rho Spearman* digunakan untuk analisis korelasi untuk mengetahui seberapa akrab orang dengan kosmetik halal, bagaimana perasaan mereka tentang kosmetik halal, dan bagaimana mereka bertindak sebagai hasilnya.

Pertanyaan survei dalam penelitian ini terbagi dalam tiga kategori: pengetahuan, sikap, dan perilaku substantif. Pengetahuan orang tentang kosmetik halal dinilai sebagai berikut: 1 untuk respons "tepat", 0 untuk respons "salah", dan 0 untuk respons "tidak tahu". Skor berkisar dari 5 untuk "Sangat Setuju" hingga 4 untuk "Setuju," 3 untuk "Netral," 2 untuk "Tidak Setuju," dan 1 untuk "Sangat Tidak Setuju" ketika mengevaluasi sentimen positif orang mengenai kosmetik halal. Sangat setuju menerima skor 1, setuju 2, netral 3, tidak setuju 4, dan sangat tidak setuju 5; Sikap positif dinilai sebagai berikut: Sangat setuju 1, setuju 2, netral 3, tidak setuju 4, dan sangat tidak setuju 5. Kriteria evaluasi perilaku positif, seperti "Selalu" dan "Kadang-kadang" untuk penggunaan kosmetik halal, masing-masing mendapatkan skor 3, sedangkan "Tidak Pernah" menerima skor 1. Satu poin diberikan untuk "Selalu," dua untuk "Kadang-kadang," dan tiga untuk "Tidak Pernah" ketika menilai perilaku buruk.

Evaluasi keakraban dan sikap masyarakat terhadap kosmetik halal dibagi menjadi 3 kategori, yaitu (Aspari, 2020):

1. Kategori baik, apabila persentase yang didapat responden adalah $> 59\%$
2. Kategori cukup, apabila persentase yang didapat responden adalah $41 - 59\%$
3. Kategori kurang, apabila persentase yang didapat responden adalah $\leq 40\%$

Dua jenis evaluasi sentimen konsumen mengenai kosmetik halal dapat dibedakan sebagai berikut (Ritonga, 2020):

1. Sikap positif, apabila skor yang didapat responden adalah $\geq 50\%$
2. Sikap negatif, apabila skor yang didapat responden adalah $< 50\%$

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Karakteristik sosiodemografi responden

Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa masyarakat Kecamatan Makasar Jakarta Timur yang ikut serta dalam penelitian ini dengan persentase terbanyak sebesar 52,2% merupakan usia 17–25 tahun. Menurut Rahmi (2018) pada usia tersebut merupakan usia produktif dan cenderung tertarik untuk membeli kosmetik demi menjaga kecantikan dan kesehatan kulit dalam beraktivitas sehari-hari. Pada Tabel 1 juga menunjukkan bahwa responden perempuan merupakan bagian yang sangat besar (84,4%) dari total. Menurut Azzahra *et al.* (2020), perempuan memiliki ketertarikan terhadap kosmetik yang lebih tinggi dibanding laki-laki. Selain itu, perempuan cenderung tertarik mencari informasi terkait kosmetik yang akan dibeli atau melihat *review beauty vlogger* tentang suatu kosmetik dibandingkan dengan laki-laki.

Sekitar 51,5% dari mereka yang menjawab survei hanya menyelesaikan sekolah menengah (Tabel 1). Seseorang dengan pendidikan tinggi memiliki pengalaman dan pengetahuan yang lebih besar, seperti yang dinyatakan oleh Suwaryo & Yuwono (2017) Pengetahuan, pengalaman, dan kemampuan seseorang untuk bernalar meningkat secara proporsional dengan tingkat sekolah mereka. Responden penelitian dengan pekerjaan sebagai mahasiswa memiliki persentase yang paling tinggi yaitu sebesar 41,7% (Tabel 1). Menurut Berliana (2018) usia produktif banyak menggunakan kosmetik dengan sebagian besar adalah mahasiswa dengan penggunaan kosmetik sebagai penunjang penampilan sehingga dapat meningkatkan kepercayaan diri.

Sumber informasi terkait kosmetik halal dapat diperoleh melalui media sosial, televisi, *website* Halal MUI, internet maupun melalui leaflet/brosur/poster. Berdasarkan Tabel 1 didapatkan sebanyak 43,9% responden memperoleh informasi terkait kosmetik halal melalui media sosial, 27,3% responden melalui internet, 13,0% melalui televisi, 10,0% melalui *website* Halal MUI, dan

5,8% melalui leaflet/brosur/poster. Menurut data statistik telekomunikasi BPS (2020) persentase penggunaan media sosial sebagai sumber mencari informasi adalah sebesar 95,56%. Sementara jenis kosmetik yang digunakan oleh responden adalah kosmetik pembersih (sabun, shampo, *cleansing cream*, dan lain-lain) yaitu dengan persentase sebesar 38,5%. Jenis kosmetik yang banyak digunakan selanjutnya adalah kosmetik pelindung dan pelembap (*moisturizing cream, night cream, sunscreen*, dan lain-lain) dengan persentase sebesar 36,0%, dan jenis kosmetik terakhir yang digunakan oleh responden adalah kosmetik riasan/*make up* (lisptik, bedak, *eye shadow*, maskara, dan lain-lain) dengan persentase sebesar 25,5%.

Tabel 1. Karakteristik responden

Karakteristik responden	Jumlah	Persentase (%)
Usia		
17 – 25 tahun	272	52,2
26 – 35 tahun	21	4,1
36 – 45 tahun	171	33,0
46 – 55 tahun	43	8,3
56 – 65 tahun	11	2,1
Jenis kelamin		
Laki-laki	81	15,6
Perempuan	437	84,4
Pendidikan terakhir		
SD – SMP	5	1,0
SMA	267	51,5
D3	24	4,6
S1/D4	202	39,0
S2 – S3	20	3,9
Bidang pekerjaan		
Pelajar	5	1,0
Mahasiswa	216	41,7
Pekerja medis	55	10,6
Pekerja <i>non</i> -medis	202	39,0
Tidak bekerja	40	7,7
Sumber informasi kosmetik halal		
Media sosial	431	43,9
Televisi	128	13,0
Website halal MUI	98	10,0
Internet	268	27,3
Leaflet/brosur/poster	57	5,8
Kosmetik yang digunakan		
Kosmetik pembersih	434	38,5
Kosmetik pelindung dan pelembap	406	36,0
Kosmetik riasan/ <i>make up</i>	288	25,5

3.2 Tingkat pengetahuan responden

Pada kuesioner tingkat pengetahuan pernyataan nomor 1 diketahui bahwa sebanyak 511 responden (98,6%) menjawab benar dan sebanyak 498 responden (96,1%) menjawab benar pada

pernyataan nomor 2. Menurut Rahmadani (2015), istilah halal mengacu pada segala sesuatu yang sah menurut hukum Islam dan tidak menyebabkan kerusakan, seperti yang didefinisikan oleh Allah SWT dan Rasul-Nya. Jika seseorang menggunakan atau melakukan sesuatu yang dianggap haram oleh Allah SWT dan Rasul-Nya, ia akan dihukum di akhirat dengan penderitaan. Berdasarkan penjelasan sebelumnya diketahui bahwa mayoritas tanggapan yang diberikan oleh warga Kecamatan Makasar akurat.

Sertifikasi halal pada produk kosmetik dijawab benar oleh sebanyak 495 responden (95,6%; Tabel 2). Semua produk baik produk makanan, minuman, kosmetik dan obat-obatan yang akan diperjualbelikan di Indonesia diwajibkan sudah tersertifikasi halal. Berdasarkan penjelasan diatas dapat dilihat bahwa sebagian besar jawaban yang dijawab oleh masyarakat Kecamatan Makasar adalah benar.

Tabel 2 menunjukkan pernyataan nomor 4 pada kuesioner tingkat pengetahuan, sebanyak 513 responden (99,0%) menjawab benar, pernyataan nomor 5 sebanyak 505 responden (97,5%) menjawab benar dan pernyataan nomor 6 sebanyak 492 responden (95,0%) menjawab benar. Menurut UU No.33 tahun 2014 tentang Jaminan Produk Halal, dilakukannya labelisasi halal oleh pelaku usaha adalah untuk menjamin keamanan produk kosmetik dari bahan-bahan yang non-halal (Pemerintah Republik Indonesia, 2014). Sebelum bisnis dapat secara legal menamai barang sebagai produk halal, pelaku bisnis harus terlebih dahulu menerima sertifikasi halal. Adapun tanda halal MUI diakui di seluruh negeri.

Sebanyak 378 responden (73,0%) menjawab benar pada pernyataan nomor 7 kuesioner tingkat pengetahuan. Namun responden yang menjawab salah dan tidak tahu juga tergolong banyak, yaitu sebanyak 48 responden (9,3%) dan 92 responden (17,8%; Tabel 2). Menurut MUI (2018) dijelaskan bahwa jika tidak berbahaya, tidak menyebabkan keracunan, dan digunakan secara medis, alkohol/etanol yang diproduksi di luar sektor *khamr* dapat diterima. Penggunaan alkohol dalam industri kosmetik berbeda dengan *khamr* yang merupakan hasil fermentasi dari buah-buahan dan biasa dikonsumsi dalam bentuk minuman keras.

Pertanyaan terkait penggunaan gelatin dan kolagen hewan halal yang disembelih sesuai syariat Islam pada pernyataan nomor 8 dan 9 kuesioner tingkat pengetahuan, diketahui bahwa sebanyak 432 responden (83,4%; Tabel 2) menjawab benar pada pernyataan nomor 8 dan sebanyak 450 responden (86,9%; Tabel 2) menjawab benar pada pernyataan nomor 9. Menurut Muchtaridi (2017) jika gelatin dan kolagen berasal dari hewan yang telah dibunuh sesuai dengan hukum Islam, komponen utama kosmetik dianggap halal. Tetapi jika hal tersebut berasal dari hewan yang dianggap halal menurut hukum Islam tetapi tidak dibunuh sesuai dengan hukum Islam, maka menjadi dilarang.

Kolagen dan gelatin merupakan jenis protein yang dapat diperoleh dari tulang dan kulit hewan. Fungsi kolagen dan gelatin pada kosmetik adalah pengelastis kulit.


Penambahan bahan non halal pada produk kosmetik hukumnya adalah haram seperti pada pernyataan nomor 10 kuesioner tingkat pengetahuan, diketahui bahwa sebanyak 427 responden (82,4%; Tabel 2) menjawab benar. Menurut (Jaswir *et al.*, 2020) bahan kosmetik yang berasal dari tumbuhan dikatakan halal apabila dalam proses pembuatannya tidak mengandung bahan non-halal. Misalnya pada saat proses ekstraksi tumbuhan digunakan pengeskrak berupa etanol yang berasal dari industri *khamr*, maka sifatnya menjadi haram. Berdasarkan penjelasan diatas dapat dilihat bahwa sebagian besar jawaban yang dijawab oleh masyarakat Kecamatan Makasar adalah benar.

Penggunaan plasenta hewan halal dalam kosmetik diperbolehkan seperti pada pernyataan nomor 11 kuesioner tingkat pengetahuan, diketahui bahwa sebanyak 354 responden (68,3%; Tabel 2) menjawab benar. Menurut MUI (2012) diklarifikasi bahwa ekstrak plasenta yang digunakan dalam kosmetik berasal dari hewan halal yang telah dibunuh sesuai dengan hukum Islam. Namun, undang-undang menjadi haram jika hewan itu sudah mati ketika plasenta dikeluarkan. Bahan kosmetik yang berasal dari plasenta hewan memiliki fungsi yaitu dapat digunakan sebagai peremajaan kulit/*anti-aging*. Berdasarkan penjelasan diatas dapat dilihat bahwa sebagian besar jawaban yang dijawab oleh masyarakat Kecamatan Makasar adalah benar.

3.3 Sikap responden

Pada Tabel 3 menunjukkan bahwa sebanyak 320 responden (61,8%) menjawab sangat setuju dan sebanyak 207 responden (40,0%) menjawab sangat setuju pada pernyataan nomor 2. Menurut UU No.33 tahun 2014 tentang Jaminan Produk Halal, disebutkan bahwa pentingnya labelisasi halal oleh pelaku usaha adalah untuk menjamin keamanan produk kosmetik dari bahan-bahan yang non-halal (Pemerintah Republik Indonesia, 2014). Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 40,0% apabila lebih memilih untuk membeli kosmetik yang terdapat logo halal.

Tabel 2. Distribusi jawaban kuesioner tingkat pengetahuan

Pernyataan kuesioner tingkat pengetahuan	Frekuensi (n) dan persentase (%)		
	Benar	Salah	Tidak tahu
1. Arti halal adalah diperbolehkan oleh Allah SWT.	511 (98,6%)	4 (0,8%)	3 (0,6%)
2. Arti haram adalah dilarang/tidak diperbolehkan oleh Allah SWT.	498 (96,1%)	17 (3,3%)	3 (0,6%)
3. Produk kosmetik seperti bedak, lipstik, sabun, <i>handbody</i> , dan lainnya harus di sertifikasi halal.	495 (95,6%)	8 (1,5%)	15 (2,9%)
4. Gambar dibawah ini adalah contoh logo halal di Indonesia.			
	513 (99,0%)	2 (0,4%)	3 (0,6%)
5. Perlunya perizinan untuk mencantumkan logo halal di produk kosmetik oleh LPPOM-MUI.	505 (97,5%)	3 (0,6%)	10 (1,9%)
6. Labelisasi halal pada produk kosmetik menjamin keamanan dari bahan-bahan haram.	492 (95,0%)	14 (2,7%)	12 (2,3%)
7. Produk kosmetik yang berbahan dasar alkohol yang bukan berasal dari industri <i>khamr</i> adalah mubah (diperbolehkan).	378 (73,0%)	48 (9,3%)	92 (17,8%)
8. Kosmetik berbasis gelatin yang diproduksi dari hewan halal yang telah dibunuh sesuai dengan hukum Islam adalah halal.	432 (83,4%)	12 (2,3%)	74 (14,3%)
9. Kosmetik berbasis kolagen yang dikembangkan dari halal, hewan yang sesuai dengan hukum Islam adalah halal.	450 (86,9%)	5 (1,0%)	63 (12,2%)
10. Produk kosmetik yang berbahan dasar tumbuhan sifatnya halal, kecuali dalam prosesnya menggunakan bahan tambahan <i>non</i> halal misalnya bahan pengekstraksi tumbuhan itu adalah etanol yang berasal dari industri <i>khamr</i> , maka dikatakan haram.	427 (82,4%)	15 (2,9%)	76 (14,7%)
11. Produk kosmetik yang berbahan dasar plasenta hewan halal adalah mubah (diperbolehkan).	354 (68,3%)	28 (5,4%)	136 (26,3%)

Sebanyak 220 responden (42,5%; Tabel 3) menjawab setuju dalam kuesioner sikap terkait menanyakan status kehalalan kosmetik sebelum membelinya. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fajrianti (2020) dimana untuk menjamin keamanan dan kehalalan bahan yang digunakan pada suatu produk, konsumen berhak untuk bertanya tentang asal pelaku usaha mendapatkan bahan tersebut yang akan diolah menjadi produk. Berdasarkan penjelasan tersebut,

dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 42,5% menanyakan kepada penjual terkait kehalalan suatu produk kosmetik yang akan di beli.

Keputusan untuk membeli kosmetik berdasarkan harga daripada kehalalan produk kosmetiknya ditunjukkan pada 178 responden (34,4%; Tabel 3) yang menjawab setuju dalam kuesioner sikap nomor 4. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Anggraini (2020) harga produk dan label halal dapat sangat mempengaruhi pilihan pembelian. Meskipun demikian, temuan penelitian ini berlawanan dengan intuisi karena penandaan halal memiliki dampak yang lebih besar pada pilihan pembelian daripada penetapan harga. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 34,4% masih ada yang lebih mempertimbangkan harga dibandingkan dengan kehalalan produk kosmetik. Hal tersebut dianggap tidak tepat karena mengonsumsi produk halal merupakan kewajiban bagi seorang muslim.

Sebanyak 266 responden (51,4%; Tabel 3) menjawab sangat setuju dan sebanyak 290 responden (56,0%; Tabel 3) menjawab sangat setuju pada pernyataan nomor 5 dan 6 kuesioner sikap. Menurut UU No.33 tahun 2014 tentang Jaminan Produk Halal, dijelaskan bahwa informasi yang dijadikan jaminan oleh konsumen terkait kehalalan suatu produk adalah label halal (Pemerintah Republik Indonesia, 2014). Oleh karena itu, seluruh pelaku usaha wajib mensertifikasi halal pada produk dagangannya sebelum diperdagangkan di Indonesia. Informasi terkait kosmetik halal dapat diperoleh melalui sosial media maupun iklan di televisi. Selain itu, MUI telah memfasilitasi konsumen untuk dapat memeriksa terkait kehalalan kosmetik di *website* halal MUI. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar merasa senang apabila penjual menginformasikan kehalalan produknya dan setuju kepada pemerintah yang mewajibkan sertifikasi halal pada produknya sebelum di perdagangkan di Indonesia.

3.4 Perilaku responden

Berdasarkan Tabel 4, pada pernyataan nomor 1 diketahui bahwa sebanyak 353 responden (68,1%) selalu menggunakan produk kosmetik yang berlogo halal. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Masrul & Sevie (2020) bahwa masyarakat menggunakan kosmetik halal sebagai salah satu bentuk ketaatannya kepada Allah SWT. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 68,1 % telah menggunakan kosmetik berlogo halal.

Tabel 3. Distribusi jawaban kuesioner sikap

Pernyataan kuesioner sikap	Frekuensi (n) dan persentase (%)				
	Sangat setuju	Setuju	Netral	Tidak setuju	Sangat tidak setuju
1. Saya suka membeli kosmetik dengan logo halal.	320 (61,8%)	161 (31,1%)	33 (6,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
2. Saya lebih suka tidak membeli kosmetik yang direkomendasikan jika mereka tidak memiliki tanda halal.	207 (40,0%)	202 (39,0%)	76 (14,7%)	27 (5,2%)	6 (1,2%)
3. Sebelum membeli, saya menanyakan tentang status kosmetik yang halal.	154 (29,7%)	220 (42,5%)	108 (20,8%)	29 (5,6%)	7 (1,4%)
4. Saya lebih mempertimbangkan harga daripada kehalalan kosmetik.	49 (9,5%)	178 (34,4%)	111 (21,4%)	117 (22,6%)	63 (12,2%)
5. Saya senang jika pedagang menawarkan rincian mengenai status halal kosmetik yang ingin saya beli.	266 (51,4%)	213 (41,1%)	36 (6,9%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
6. Jika ada peraturan pemerintah yang mewajibkan pencantuman lencana halal pada barang-barang kosmetik halal, saya akan senang.	290 (56,0%)	195 (37,6%)	30 (5,8%)	1 (0,2%)	2 (0,4%)

Pada era digital seperti saat ini, informasi terkait kehalalan produk kosmetik mudah sekali diakses. Hal tersebut dibuktikan dengan sebanyak 306 responden (59,1%; Tabel 4) selalu mencari informasi terkait kehalalan kosmetik yang akan dibeli. Konsumen memiliki hak untuk mendapatkan informasi yang sebenar-benarnya terkait suatu produk atau jasa, dalam hal ini adalah segala sesuatu yang berkaitan dengan halal atau haramnya suatu produk tersebut untuk dikonsumsi. LPPOM MUI telah menyediakan fasilitas yang dapat digunakan untuk mencari informasi terkait kehalalan suatu produk kosmetik yang beredar di Indonesia melalui *website* halal MUI. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 59,1% telah mencari informasi terkait kehalalan kosmetik terlebih dahulu sebelum membelinya.

Keberadaan logo halal pada kemasan kosmetik sudah banyak sekali ditemukan pada kosmetik-kosmetik lokal yang dapat dilihat pada 312 responden (60,2%; Tabel 4) yang selalu memeriksa keberadaan label halal pada kemasan produk kosmetik sebelum membeli. Menurut Ester & Sudarsana (2015) memiliki label halal pada makanan, kosmetik, dan obat-obatan memberi pelanggan Muslim kepercayaan pada status halal produk. Oleh karena itu, pelanggan harus yakin untuk mencari label halal pada barang-barang kosmetik untuk memiliki kepercayaan pada status halal mereka. Dengan informasi ini, kita dapat menyimpulkan bahwa 60,2% penduduk Kabupaten Makassar selalu mencari label halal sebelum membeli kosmetik apa pun.

Komposisi dalam suatu kosmetik dapat dilihat dibagian kemasan atau brosur produk. Hal tersebut menjadi penting mengingat terdapat titik kritis kehalalan produk kosmetik apabila ditinjau dari bahan pembuatnya. Dalam penelitian ini, sebanyak 331 responden (63,9%; Tabel 4) selalu memeriksa komposisi pada kemasan produk kosmetik sebelum membeli. Menurut Hanifah (2015) pemahaman konsumen tentang komposisi bahan kosmetik berhubungan dengan keputusan membeli produk kosmetik tersebut. Semakin tinggi pemahaman konsumen tentang bahan kosmetik halal maka semakin banyak konsumen yang akan membeli produk kosmetik halal. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 63,9% selalu memeriksa komposisi bahan kosmetik terlebih dahulu sebelum membeli produk kosmetik tersebut.

Kasus logo halal palsu yang beredar banyak di pasaran tentunya harus diwaspadai. Hal tersebut tergambar pada sebanyak 241 responden (46,5%; Tabel 4) yang selalu tidak akan membeli produk kosmetik apabila logo halal pada produk tersebut terlihat buram. Menurut Syafrida (2018) masih banyak pelaku usaha yang ditemukan tidak memenuhi kewajibannya dan melakukan perbuatan curang yaitu dengan menggunakan label halal palsu yang tidak terdaftar di LPPOM MUI. Label halal yang tertera pada produk harus mudah dilihat dan dibaca serta tidak mudah dihapus, dilepas dan dirusak. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa sebagian besar masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 46,5% tidak membeli produk kosmetik yang logo halalnya terlihat buram.

Pada kenyataannya, belum banyak kosmetik yang berlogo halal terutama kosmetik-kosmetik impor dari luar negeri. Hal tersebut tidak mengurungkan niat konsumen untuk tetap membeli produk kosmetik tersebut dengan dalih berbagai alasan kebutuhan. Dibuktikan dengan sebanyak 193 responden (37,3%; Tabel 4) kadang-kadang tetap membeli produk kosmetik tersebut meskipun pada kemasan produk tidak terdapat logo halal. Menurut Hashim & Musa (2014) dalam mengonsumsi produk kosmetik, halal bukan merupakan aspek utama yang diperhatikan oleh masyarakat, namun komposisi bahan kosmetik yang halal dan tidak menimbulkan keraguan (seperti tidak mengandung plasenta, janin, dan organ) dirasa sudah cukup mewakili perasaan konsumen untuk memutuskan keputusan membeli suatu produk kosmetik. Namun untuk mendapatkan kepastian terhadap kehalalan suatu kosmetik, disarankan untuk tetap memilih produk kosmetik yang melampirkan label halal MUI pada kemasannya. Berdasarkan penjelasan tersebut, dapat dilihat bahwa masyarakat Kecamatan Makasar sebanyak 37,3% masih ada yang membeli produk kosmetik meskipun tidak terdapat label halal. Hal tersebut tidak tepat karena tidak ada kepastian terkait kehalalan produk kosmetik tersebut.

Tabel 4. Distribusi jawaban kuesioner perilaku

Pernyataan kuesioner perilaku	Frekuensi (n) dan Persentase (%)		
	Selalu	Kadang-kadang	Tidak pernah
1. Saya menggunakan produk kosmetik yang berlogo halal.	353 (68,1%)	160 (30,9%)	5 (1,0%)
2. Sebelum melakukan pembelian, saya akan meneliti apakah produk tersebut halal atau tidak.	306 (59,1%)	178 (34,4%)	34 (6,6%)
3. Sebelum melakukan pembelian, saya akan memverifikasi bahwa logo halal ditampilkan.	312 (60,2%)	175 (33,8%)	31 (6,0%)
4. Sebelum melakukan pembelian, saya selalu membaca daftar bahan.	331 (63,9%)	168 (32,4%)	19 (3,7%)
5. Saya tidak akan membeli kosmetik yang logo halal-nya terlihat buram.	241 (46,5%)	193 (37,3%)	84 (16,2%)
6. Saya akan tetap membeli kosmetik tersebut meskipun tidak ada logo halal dalam kemasannya.	178 (34,4%)	193 (37,3%)	147 (28,4%)

3.5 Kategori tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku responden

Hasil analisis kategorisasi responden seperti pada Tabel 5 diketahui bahwa responden berpengetahuan baik terhadap kehalalan kosmetik (92,9%), bersikap positif terhadap kehalalan kosmetik (98,5%), dan berperilaku baik terhadap kehalalan kosmetik (93,2%).

Tabel 5. Kategori tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku responden

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Tingkat pengetahuan		
Baik	481	92,9
Cukup	33	6,4
Kurang	4	0,8
Sikap		
Positif	510	98,5
Negatif	8	1,5
Perilaku		
Baik	483	93,2
Cukup	33	6,4
Kurang	2	0,4

3.6. Hubungan karakteristik sosiodemografi responden dengan variabel

Hasil uji analisis bivariat *Chi-Square* diketahui bahwa karakteristik sosiodemografi responden tidak berpengaruh terhadap tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku terhadap kehalalan kosmetik ($p > 0,05$; Tabel 6). Menurut Pradana *et al.* (2020) aspek yang mempengaruhi pengetahuan seseorang terdiri dari lingkungan sekitar, sosial budaya, dan informasi. Aspek yang dapat berpengaruh terhadap pembentukan sikap seseorang diantaranya adalah pengalaman pribadi, media massa, budaya, dan emosional diri. Adapun persepsi, emosi, dan motivasi dapat mempengaruhi perilaku seseorang (Solang *et al.*, 2016).

Tabel 6. Hubungan karakteristik sosiodemografi responden dengan pengetahuan, sikap, dan perilaku

Karakteristik responden	Nilai sig.		
	Pengetahuan	Sikap	Perilaku
Usia	0,304	0,392	0,081
Jenis kelamin	0,577	0,462	0,463
Pendidikan terakhir	0,661	0,801	0,981
Pekerjaan	0,405	0,360	0,255

Keterangan: Uji *chi-square* dengan signifikansi $p < 0,05$

3.7 Hubungan tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku responden

Hasil uji analisis *Spearman's rho* antara tingkat pengetahuan dan sikap dengan nilai *p-value* 0,051 ($p > 0,05$) dan nilai $r = 0,086$ (Tabel 7), yang berarti antara tingkat pengetahuan dan sikap responden terhadap kehalalan kosmetik tidak saling berhubungan. Hasil penelitian bertolak belakang dengan penelitian Divianjella *et al.* (2020) dimana antara tingkat pengetahuan dan sikap terhadap penggunaan kosmetik halal berhubungan signifikan dengan nilai *p-value* $< 0,001$. Menurut Fuadi (2016) selain pengetahuan, pengaruh lingkungan, orang lain, pengalaman pribadi, budaya, emosional dan media massa juga menjadi pengaruh terhadap pembentukan sikap.

Hasil uji *Spearman's rho* antara tingkat pengetahuan dan perilaku dengan nilai *p-value* $< 0,001$ dan nilai $r = 0,166$ (Tabel 7), yang berarti antara tingkat pengetahuan dan perilaku terhadap kehalalan kosmetik saling berhubungan signifikan. Hasil penelitian sejalan dengan Maharani & Silvia (2019) dimana antara tingkat pengetahuan dan niat beli kosmetik halal saling berhubungan signifikan dengan *p-value* 0,003 ($p < 0,05$). Menurut Maharani & Silvia (2019) pada umumnya pengetahuan yang baik sering dijadikan dasar bagi orang yang ingin membeli suatu produk. Oleh karena itu, tingkat pengetahuan responden yang tinggi akan mempengaruhi niat beli kosmetik halal.

Tabel 7. Hubungan tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku responden

<i>Spearman's rho</i>	Pengetahuan		Sikap		Perilaku	
	<i>r</i>	<i>p-value</i>	<i>r</i>	<i>p-value</i>	<i>r</i>	<i>p-value</i>
Pengetahuan	1,000	-	0,086	0,051	0,166	$< 0,001$
Sikap	0,086	0,051	1,000	-	0,215	$< 0,001$
Perilaku	0,166	$< 0,001$	0,215	$< 0,001$	1,000	-

Keterangan: Uji *spearman's rho* dengan signifikansi $p < 0,05$

Hasil uji *Spearman's rho* antara sikap dan perilaku dengan nilai *p-value* $< 0,001$ dan nilai $r = 0,215$ (Tabel 7), yang berarti antara sikap dan perilaku terhadap kehalalan kosmetik saling berhubungan signifikan. Hasil penelitian sejalan dengan Ningrum & Wahini (2019) dimana antara sikap dan perilaku memilih kosmetik halal berhubungan signifikan dengan *p-value* $< 0,001$. Menurut Ningrum & Wahini (2019), perilaku seseorang dipengaruhi oleh faktor psikososial antara lain sikap, keyakinan, kebiasaan, dan emosi. Oleh karena itu, sikap sangat berhubungan dengan perilaku seseorang dalam memilih kosmetik halal.

4. Kesimpulan

Tidak ada korelasi ($p > 0,05$) antara faktor sosiodemografi responden dengan tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku. Penduduk Kecamatan Makasar memiliki tingkat kesadaran yang sangat baik tentang kosmetik halal (92,9%), sikap yang baik (98,5%), dan perilaku yang sesuai (93,2%) terhadap kosmetik halal. Hubungan antara jumlah pengetahuan dengan perilaku dan hubungan antara sikap dengan perilaku memberikan nilai $p < 0,05$. Nilai p untuk korelasi antara derajat pengetahuan responden dan sikap mereka adalah 0,051 ($p > 0,05$).

Ucapan terimakasih

Terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengembangan Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA yang telah mendanai penelitian ini.

Daftar pustaka

- Anggraini, D. S. (2020). *Pengaruh Labelisasi Halal Dan Harga Terhadap Keputusan Pembelian Produk Makanan Impor Dalam Kemasan (Studi Kasus Mahasiswa Febi UIN STS Jambi)* UIN Sulthan Thaha Sifuddin Jambi.
- Aspari, I. K. (2020). Tingkat Pengetahuan, Persepsi, dan Sikap masyarakat Terhadap Kehalalan Obat di Kabupatten Bojonegoro *Skripsi*, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Azzahra, S. M., Nobelson, N., & Suharyati, S. (2020). Analisis Minat Beli Konsumen pada Produk Kosmetik Makeover Melalui Beauty Vlog. *Konferensi Riset Nasional Ekonomi, Manajemen, dan Akuntansi I*.
- BPS. (2019). *Jumlah Penduduk Menurut Kecamatan dan Agama yang Dianut di Kota Jakarta Timur 2019*. Badan Pusat Statistik. CV Nario Sari.
- BPS. (2020). *Statistik Telekomunikasi Indonesia*. Badan Pusat Statistik. CV Nario Sari.
- Divianjella, M., Muslichah, I., & Ariff, Z. H. A. (2020). Do religiosity and knowledge affect the attitude and intention to use halal cosmetic products? Evidence from Indonesia. *Asian Journal of Islamic Management (AJIM)*, 2(2), 71-81. <https://doi.org/10.20885/ajim.vol2.iss2.art1>
- Ester, F., & Sudarsana, I. K. S. (2015). Peranan Sertifikasi Halal Bagi Konsumen Dalam Aspek Perlindungan Konsumen. *Kertha Semaya: Journal Ilmu Hukum*. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/kerthasemaya/article/view/11968>
- Fajrianti, S. (2020). *Respon Masyarakat Terhadap Produk Makanan Tanpa Label Halal di Kec. Mattiro Sompe Kabupaten Pinrang* Institut Agama Islam Negeri Parepare. Parepare.
- Fuadi, F. I. (2016). Hubungan antara Pengetahuan dengan Sikap Masyarakat dalam Mencegah Leptospirosis di Desa Pabelan Kecamatan Kartasura Kabupaten Sukoharjo *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Hakim, A. R., Daviya, M., & Fauzi, N. (2019). *Industri Kosmetik dan Manfaat Bagi Konsumen Kosmetik di Indonesia*. Majoring In Chemistry Faculty Of Math And Science Padang State University.
- Hanifah, W. J. (2015). Hubungan Pengetahuan Komposisi Bahan Kosmetika dengan Perilaku Keputusan Membeli Kosmetika. *Jurnal Tata Rias*, 4(1), 44-50.
- Hashim, A. J. b. C. M., & Musa, R. (2014). Factors Influencing Attitude towards Halal Cosmetic among Young Adult Urban Muslim Women: A Focus Group Analysis. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 130, 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.04.016>.

- Jaswir, I., Rahayu, E., Yuliana, N., & Roswiem, A. (2020). Daftar referensi bahan-bahan yang memiliki titik kritis halal dan substitusi bahan non-halal. *Jakarta: Komite Nasional Ekonomi dan Keuangan Syariah*.
- Maharani, N. K., & Silvia, A. (2019). Analisis pengaruh pengetahuan dan religiusitas terhadap niat pembelian produk kosmetik halal. *Al-Urban: Jurnal Ekonomi Syariah Dan Filantropi Islam*, 3(1), 81-94. https://doi.org/10.22236/alurban_vol3/is2pp1-11.
- Masrul, I. S., & Sevie, S. (2020). Perilaku Konsumen terhadap Kesadaran Menggunakan Produk Kosmetik Halal. *Jurnal Bisnis dan Akuntansi*, 22(1), 57-72. <https://doi.org/10.34208/jba.v22i1.613>
- Muchtaridi, M. (2017). Kosmetika Halal atau Haram serta Sertifikasinya. *Majalah Farmasetika*, 2(1), 12-15. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v2i1.12689>.
- MUI. (2012). Penggunaan Plamenta Hewan Halal Untuk Bahan Obat. *Fatwa MUI Nomor 48 Tahun 2012*, 5-6.
- MUI. (2018). Penggunaan Alkohol/Etanol Untuk Bahan Obat. *Fatwa MUI Nomor 40 Tahun 2018*.
- Nadha, C. (2020). *Mengapa Kosmetik Harus Halal?* <https://halalmui.org/mengapa-kosmetik-harus-halal/>.
- Ningrum, E. L., & Wahini, M. (2019). Hubungan Pengetahuan dan Sikap Mahasiswa dengan Perilaku Penggunaan Kosmetik Tata Rias Wajah Berlabel Halal. *Jurnal Tata Rias*, 8(1), 57-63.
- Pemerintah Republik Indonesia. (2014). *UU No.33 Tahun 2014 Tentang Jaminan Produk Halal*. Retrieved from <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/38709/uu-no-33-tahun-2014>.
- Pradana, F. R., Widiyati, S., & Arwani, A. (2020). Hubungan Karakteristik dengan Tingkat Pengetahuan Perawat Tentang Tuberculosis (TB) Paru pada Anak. *Jendela Nursing Journal*, 4(2), 113-121. <https://doi.org/10.31983/jnj.v4i2.4941>.
- Rahmadani, G. (2015). Halal dan Haram dalam Islam. *Jurnal Ilmiah Penegakan Hukum*, 2(1), 20-26.
- Rahmi, S. S. (2018). Pengaruh Label Halal dan Kualitas Produk Terhadap Keputusan Pembelian Kosmetik Wardah (Studi pada Konsumen di Pajus Medan) *Skripsi*, Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Ritonga, F. (2020). Hubungan Pengetahuan dengan Sikap Ibu dalam Pemilihan Metode Kontrasepsi Jangka Panjang pada Wus di Puskesmas Pembantu Kel. Sidorejo Hilir Medan. *Jurnal Ilmiah Kebidanan Imelda*, 6(1), 1-10.
- Satria, A. D. (2021). Makanan Halal Perspektif Majelis Ulama Indonesia (MUI) Di Kota Palangka Raya. *Profetika: Jurnal Studi Islam*, 22(2). <https://doi.org/10.23917/profetika.v22i2.16694>.
- Septiani, S., & Indraswari, R. (2018). Faktor-faktor yang memengaruhi perilaku konsumen produk kosmetik halal di Kota Bogor. *Jurnal Manajemen dan Organisasi*, 9(1), 59-73. <https://doi.org/10.29244/jmo.v1i1.25370>.
- Solang, S. D., Losu, N., & Tando, N. M. (2016). Promosi Kesehatan Untuk Mahasiswa Kebidanan. *Bogor: In Media*.
- Suwaryo, P. A. W., & Yuwono, P. (2017). Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat pengetahuan masyarakat dalam mitigasi bencana alam tanah longsor. *URECOL*, 305-314.
- Syafrida, S. (2018). Tanggung Jawab Pelaku Menggunakan Logo Sertifikat Halal Palsu. *Judicial*, XIV.
- Yasnita. (2015). Pengaruh Label Halal Terhadap Minat Beli Kosmetik Perawatan dan Riasan Pada Mahasiswi Prodi Pendidikan Tatarias dan Kecantikan. *Skripsi*, Universitas Negeri Padang. Padang.



Cost of illness of patients with chronic kidney failure at Arifin Achmad District General Hospital in Riau Province

Cost of illness pasien gagal ginjal kronis di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau

Seftika Sari*, Zikra Suhada, Tiara Triagustini

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Indonesia

*Corresponding author: seftika1987.apt@gmail.com

Abstract

Background: The rising frequency of chronic kidney failure poses a significant worldwide health concern. Patients afflicted with chronic kidney failure experience increased rates of morbidity and mortality. A significant proportion of people afflicted with chronic renal failure had an infection during the later stages of their illness, leading to inefficient treatment, great financial strain, and noteworthy negative effects on their emotional, financial, and general well-being.

Objective: The objective of this study was to describe the total cost of therapy in patients with chronic kidney failure and to find out the relationship between these characteristics and the cost of therapy.

Method: This research is a pharmacoeconomic study using a provider perspective and a societal perspective with an observational descriptive design. The sample in this study was 75 with a non-random sample determination purposive sampling method.

Results: Based on the results of this study, the average total cost of therapy for chronic kidney failure patients is Rp. 5,118,274.72. The biggest total cost is the cost of lost productivity, which is Rp. 1,637,728.72 (32.00%). The highest direct medical cost is the cost of hemodialysis (37.35%), while the highest direct non-medical cost is the cost of eating (68.03%).

Conclusion: The average cost of total therapy is Rp. 5,118,274.72, and there are characteristics that have a relationship to the cost of therapy, namely the degree of severity (p -value 0.01) and length of illness (p -value 0.033).

Keywords: Chronic kidney disease; cost of illness; pharmacoeconomics

Intisari

Latar belakang: Meningkatnya frekuensi gagal ginjal kronik menimbulkan masalah kesehatan yang signifikan di seluruh dunia. Pasien gagal ginjal kronik mengalami peningkatan angka kesakitan dan kematian. Sejumlah besar orang yang menderita gagal ginjal kronis mengalami infeksi pada tahap akhir penyakitnya, sehingga menyebabkan pengobatan yang tidak efisien, tekanan keuangan yang besar, dan dampak negatif yang patut dicatat terhadap emosi, keuangan, dan kesejahteraan umum mereka.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian farmakoekonomi menggunakan perspektif *provider* dan *societal* dengan desain deskriptif observasional. Sampel penelitian ini berjumlah 75 orang melalui non-random sampling dengan menggunakan purposive sampling.

Hasil: Berdasarkan hasil penelitian, total rata-rata biaya pengobatan pasien gagal ginjal kronis adalah Rp. 5.118.274,72. Total biaya terbesar adalah biaya pengobatan langsung (44,46%). Adapun biaya pengobatan tidak langsung sebesar 23,54% dan biaya hilangnya produktivitas senilai 32%.

Kesimpulan: Biaya rata-rata terapi total yaitu sebesar Rp. 5.118.274,7; dan karakteristik pasien yang memiliki hubungan terhadap biaya terapi yaitu derajat keparahan p -value 0,019 dan lama penyakit p -value 0,033.

Kata kunci: Gagal ginjal kronis, *cost of illness*, farmakoekonomi

1. Pendahuluan

Gagal ginjal kronis mengacu pada penurunan fungsi ginjal secara bertahap, dimana ditandai dengan terjadinya kerusakan struktural yang tidak dapat diperbaiki pada nefron yang ada. Penentuan stadium digunakan untuk mengklasifikasikan penyakit ginjal menggunakan rumus *equations for glomerular filtration rate* (eGFR). Secara spesifik, gagal ginjal kronis ditandai dengan adanya gangguan fungsi ginjal (stadium 1 dan 2) dimana eGFR normal atau sedikit berkurang, atau jika eGFR 60 mL/menit dengan atau tanpa tanda-tanda kerusakan ginjal selama minimal tiga bulan (tahap 3-4) yang kurang dari $1,73 \text{ m}^2$. Kerusakan ginjal dibedakan berdasarkan adanya anomali patologis pada sistem ginjal atau indikasi gangguan ginjal, seperti kelainan yang terlihat pada pemeriksaan darah, pemeriksaan urin, atau pemeriksaan pencitraan. Adanya protein dalam urin (didefinisikan sebagai proteinuria, albuminuria, atau mikroalbuminuria, tergantung pada jenis dan jumlah protein) merupakan penanda awal dan sensitif adanya kerusakan ginjal (Allredge *et al.*, 2013).

Menurut Hill (2016), distribusi global prevalensi penyakit ginjal kronis di Tiongkok (1,7%), Kanada (3,1%), Australia (5,8%) dan Amerika Serikat (6,7%). Tingkat prevalensi di Eropa, meliputi Jerman (2,3%), Finlandia (2,4%), Spanyol (4,0%), dan di Inggris tingkat prevalensi sebesar 5,2%. Namun demikian, perlu dicatat bahwa negara-negara Amerika Latin tertentu, termasuk Meksiko, serta negara-negara Afrika sub-Sahara, menunjukkan frekuensi penyakit ginjal kronis yang cukup tinggi, berkisar antara 10% hingga 16% (Romagnani *et al.*, 2017). Dari hasil survei Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018, memperkirakan angka prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia adalah sebesar 731,783 jiwa. Wilayah dengan frekuensi gagal ginjal kronik tertinggi adalah Provinsi Jawa Barat dengan jumlah pasien sebanyak 131,846 jiwa. Selain itu, Provinsi Riau juga memiliki jumlah kasus yang cukup signifikan dengan ditandainya 17,258 orang mengalami gagal ginjal kronik (KemenKes RI, 2019).

Berdasarkan data unit hemodialisis RS Arifin Ahmad Provinsi Riau, jumlah kunjungan ke unit perawatan hemodialisis diketahui sebanyak 8.588 orang di tahun 2012, dan mengalami peningkatan hingga 9,369 orang di tahun 2013. Sedangkan pada tahun 2014 jumlahnya mencapai 11,673 orang. Rata-rata jumlah pasien yang menerima pengobatan hemodialisis adalah 96 orang per bulan, dan rata-rata jumlah kunjungan untuk pengobatan hemodialisis adalah sekitar 32 orang per hari. Rata-rata jumlah tindakan hemodialisis adalah 750 per bulan, dengan setiap pasien menjalani hemodialisis satu atau dua kali seminggu selama 5 jam per perawatan (Alfiannur *et al.*, 2015).

Gagal ginjal kronis (GGK) adalah suatu kondisi patologis yang diketahui perlu adanya pengobatan yang sering dan memiliki jangka waktu pengobatan yang lama, serta biaya pengobatan

yang relatif mahal. Pada tahun 2015, BPJS Kesehatan diketahui telah membayar klaim asuransi gagal ginjal kronis sebesar Rp 2,7 triliun, jumlah tersebut mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan tahun 2014 yang hanya sebesar Rp 2,2 triliun. Berdasarkan data Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI), jenis fasilitas pelayanan yang diberikan adalah unit hemodialisis ginjal (78%), dialisis peritoneal rawat jalan berkelanjutan (3%), transplantasi (16%), dan *continuous ambulatory peritoneal dialysis* (3%). Salah satu pengobatan simtomatik yang umum digunakan dan dikenal memiliki manfaat yaitu terapi hemodialisis. Namun, proses pemilihan pengobatan ini memerlukan biaya yang besar. Hemodialisis memerlukan biaya tidak langsung yang cukup besar karena durasi yang lama dan tingginya frekuensi sesi pengobatan (Tania & Thabrany, 2017).

Berdasarkan studi Nurwanti (2018), diketahui bahwa rata-rata pengeluaran atau biaya yang digunakan masing-masing individu untuk biaya pengobatan pasien gagal ginjal kronis adalah Rp. 4.395.614,00 dan rata-rata biaya tindakan hemodialisis yang dikeluarkan pasien adalah Rp. 5.094.010,00. Pengobatan gagal ginjal kronis yang paling sering digunakan adalah kelompok antihipertensi, dengan obat valsartan yang paling sering digunakan (65%) dibandingkan obat lain. Penelitian Azalea *et al.* (2016) juga menunjukkan bahwa rata-rata biaya total yang dikeluarkan pasien GJK juga tinggi, dimana rata-rata biaya penanganan gagal ginjal kronik dengan hemodialisis yaitu sebesar Rp. 23.732.520,02 ± Rp. 19.142.379,09 per pasien dengan pengobatan operatif, sedangkan pengobatan non operatif dikenakan biaya sebesar Rp. 12.800.910,61 ± Rp. 6.409.290,00 setiap episode per pasien, meliputi intervensi bedah dan non bedah. Dalam kelompok yang menjalani intervensi bedah, komponen biaya utama dikaitkan dengan prosedur medis bedah, yaitu sebesar 29,39% dari keseluruhan biaya. Sebaliknya, pada kelompok non bedah, komponen biaya utama adalah layanan penunjang medis sebesar 27,12% dari total biaya. Adapun faktor yang dapat mempengaruhi biaya penyediaan perawatan hemodialisis pada individu dengan penyakit ginjal kronis, antara lain adanya penyakit penyerta, frekuensi pemberian hemodialisis, dan lama rawat inap di rumah sakit.

Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad yang ada di Provinsi Riau dipilih menjadi tempat untuk melakukan penelitian ini. Berdasarkan studi pendahuluan, diperkirakan pada tahun 2022 di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau terdapat 288 pasien GJK. Berdasarkan penelitian ini, diketahui bahwa GJK menduduki peringkat kesepuluh penyakit terbanyak pada tahun 2021. Secara spesifik, GJK menduduki peringkat ketujuh penyakit terbanyak di RSUD Arifin Achmad. Akibatnya, para peneliti mengembangkan minat untuk menyelidiki biaya yang terkait dengan terapi

GGK. Perlu diketahui bahwa belum pernah dilakukan penelitian sebelumnya mengenai analisis biaya terapi individu pasien GGK di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau.

Peneliti berupaya mengetahui biaya terapi total pasien GGK di RS Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau serta berupaya meneliti hubungan karakteristik pasien pada GGK. Manfaat dilakukan penelitian ini agar dapat mengetahui biaya total yang dikeluarkan akibat penyakit GGK, penelitian ini juga bermanfaat bagi pembuat kebijakan seperti Panitia Farmasi dan Terapi (PFT) dalam pembuatan kebijakan terkait pengobatan gagal ginjal kronis dan juga bermanfaat bagi BPJS sebagai pihak *payer* sebagai pertimbangan di INA-CBGs. Manfaat untuk masyarakat, sebagai informasi mengenai besarnya biaya yang harus diakumulasikan untuk pengobatan GGK.

2. Metode

2.1 Deskripsi bahan dan teknik pengumpulan sampel

Populasi yang diambil yaitu pasien GGK di RS Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2022. Jumlah populasi sebanyak 288 orang. Sampel yang diambil adalah pasien gagal ginjal kronis di RS Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau di periode 2022 yang masuk dalam kriteria inklusi. Penetapan *sample* dilakukan menggunakan cara *non random* yaitu dengan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi terdiri dari (1) pasien atau keluarga menyetujui untuk dilibatkan dalam penelitian dan bersedia untuk di wawancara, (2) pasien berumur 18 tahun atau lebih, (3) pasien gagal ginjal kronis dengan stadium III sampai stadium V. Kriteria eksklusi terdiri dari pasien dengan data *medical record* dan data keuangan yang tidak lengkap. Perhitungan sampel dengan menggunakan rumus *slovin* dengan presentasi kepercayaan yaitu 90%:

$$n = \frac{N}{(N \times d^2) + 1}$$

$$n = \frac{288}{(288 \times 0,1^2) + 1}$$

$$n = \frac{288}{3,88}$$

$$n = 74,2 \sim 75 \text{ sampel}$$

Keterangan:

n : Jumlah minimal sampel

N : Jumlah Populasi

d : Nilai presisi yang ditetapkan (10% = 0,1)

Berdasarkan perhitungan jumlah responden menggunakan rumus *slovin* diatas maka didapatkan jumlah minimal responden yaitu 75 sampel.

2.3 Deskripsi jalannya penelitian

2.3.1 Tahap penyiapan lembar wawancara

Lembar wawancara studi dibagi menjadi dua bagian. Bagian awal mencakup informasi demografis tentang pasien, seperti usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, durasi penyakit, dan tingkat keparahan. Bagian kedua adalah pernyataan mengenai *indirect cost* dan *direct non medical cost* dan biaya non medis langsung yang dikeluarkan oleh pasien seperti biaya terkait hilangnya produktivitas pasien akibat penyakit GGK dan biaya transportasi, penginapan serta makan pasien. Pengisian lembar pernyataan wawancara memerlukan waktu sekitar 10-15 menit.

2.3.2 Pengurusan izin penelitian

Langkah awal dalam memulai prosedur surat izin adalah dengan mengajukan surat permohonan izin penelitian kepada Bagian Tata Usaha Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau. Selanjutnya surat peninjauan etik diproses dan diteruskan ke komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Riau (FK UR). Pengurusan izin dialihkan ke Bagian Pendidikan & Penelitian RSUD Arifin Achmad yang berlokasi di Provinsi Riau dengan menyerahkan surat izin penelitian dari institusi akademik, surat tinjauan etik, dan proposal penelitian. Setelah mendapatkan surat izin penelitian dari Diklit, kemudian surat tersebut dibawa ke bagian Instalasi *medical record*, bagian kasir, dan rawat jalan di RS Umum Daerah Arifin Achmad. Penelitian ini telah mendapatkan lolos kaji etik dengan nomor: B/008/UN19.5.1.1.8/UEPKK/2023 dari Unit Penelitian Kedokteran & Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau.

2.3.3 Pengambilan dan pengumpulan data

Pengambilan data *direct medical cost* dengan melihat data keuangan pasien untuk pengambilan data *direct non-medical cost* dan *indirect cost* dengan cara melakukan wawancara bebas terpimpin kepada pasien atau keluarga pasien. Data yang diperoleh dalam penelitian ini mencakup banyak variabel demografis individu yang terkena dampak, seperti usia, jenis kelamin, pencapaian pendidikan, status pekerjaan, tingkat keparahan, serta durasi penyakit. Data-data tersebut terdiri dari biaya pengobatan langsung, mencakup pengeluaran yang berkaitan dengan obat-obatan, biaya konsultasi dan pemeriksaan medis, biaya tes laboratorium, dan biaya yang terkait dengan perjalanan ke unit gawat darurat. Data medis tidak langsung mencakup berbagai pengeluaran seperti biaya transportasi, biaya hotel, dan harga makanan. Biaya tidak langsung berasal dari biaya-biaya yang timbul akibat berkurangnya produktivitas.

2.3.4 Analisis data

a) *Perhitungan kategori karakteristik pasien (usia, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan, lama penyakit, jenis kelamin, derajat keparahan)*

$$\% \text{ Karakteristik} = \frac{\text{Jumlah pasien per kategori}}{\text{Jumlah seluruh pasien}} \times 100\%$$

Keterangan:

Karakteristik: usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, derajat keparahan, lama penyakit.

b) *Perhitungan kategori biaya*

$$\% \text{ Biaya} = \frac{\text{Jumlah Biaya Total}}{\text{Jumlah Biaya Terapi Per Item}} \times 100\%$$

Keterangan :

Jumlah biaya total: Jumlah biaya (biaya medis langsung, biaya medis tidak langsung, dan biaya tidak langsung).

c) *Hubungan karakteristik pasien dengan total biaya terapi pasien*

Analisis data yang digunakan dengan menggunakan uji statistik. Untuk usia dan derajat keparahan menggunakan uji *Kruskal Wallis*, sedangkan untuk jenis kelamin, status pekerjaan, tingkat pendidikan dan lama penyakit menggunakan uji *Mann Whitney*.

3. Hasil dan pembahasan

Pada Tabel 1, didapatkan hasil yaitu usia dewasa madya lebih banyak dibandingkan usia dewasa awal dan dewasa lanjut. Hal ini disebabkan karena terjadinya penurunan GFR pada individu lanjut usia sebagai akibat dari proses penuaan fisiologis normal. Pada usia 30 tahun ke atas pasien GJK mengalami komplikasi terhadap penyakit penyerta (Dipiro *et al.*, 2017). Hasil penelitian ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Badariah *et al.* (2017) yang melaporkan bahwa mayoritas individu yang terlihat dalam sampel penelitian berusia di atas 40 tahun, yaitu 56 orang (57,15%). Selain itu, terdapat 32 orang (32,65%) berusia 40 tahun atau lebih muda, dan 10 orang (10,2%) berusia di atas 60 tahun. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Santos *et al.* (2013), usia rata-rata individu di Brazil yang menjalani hemodialisis untuk gagal ginjal kronik adalah 51,9 tahun, dengan rentang usia antara 28 hingga 78 tahun.

Tabel 1. Karakteristik responden

No.	Karakteristik responden	n	%	
1.	Usia	Dewasa awal (18-40 thn)	13	17,3
		Dewasa madya (41-60 thn)	47	62,7
		Dewasa lanjut (> 60 thn)	15	20
2.	Tingkat pendidikan	Pendidikan rendah (Sekolah Dasar dan Sekolah Menengah Pertama)	44	58,7
		Pendidikan tinggi (Sekolah Menengah atas dan Perguruan Tinggi)	31	41,3

No.	Karakteristik responden		n	%
		Total	75	100
3.	Jenis pekerjaan	Bekerja	44	58,7
		Tidak bekerja	31	41,3
		Total	75	100
4.	Lama penyakit	> 1 tahun	59	78,7
		≤ 1 tahun	16	21,3
		Total	75	100
5.	Jenis kelamin	Laki-laki	39	52
		Perempuan	36	48
		Total	75	100
6.	Derajat keparahan	Stadium 3	3	4
		Stadium 4	4	5,3
		Stadium 5	68	90,7
		Total	75	100

Menurut Muzdhalifa (2019), pendidikan adalah proses pembelajaran yang telah dicapai oleh pasien. Berdasarkan temuan studi yang dilakukan di RS Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau, diketahui bahwa sebagian besar pasien GJK memiliki tingkat pendidikan yang rendah yaitu sebesar 58,7% dari sampel. Sebaliknya, 41,3% pasien mempunyai tingkat pendidikan tinggi. Berdasarkan data yang ada, prevalensi penduduk dengan tingkat pendidikan rendah lebih besar dibandingkan dengan penduduk dengan tingkat pendidikan tinggi. Semakin berpendidikan maka semakin cepat pula memahami kondisi penyakit yang diderita. Pasien dengan penyakit ginjal kronis mungkin tidak menunjukkan gejala spesifik pada tahap awal penyakitnya. Hal ini disebabkan oleh terbatasnya pemahaman dan kurangnya kesadaran akan pentingnya diagnosis dini melalui pemeriksaan mandiri di fasilitas kesehatan (Arifa *et al.*, 2017). Hal ini dikuatkan berdasarkan hasil penelitian Mayuda *et al.*, (2017), tingkat pendidikan tinggi sebanyak 10 (22,72%) dan tingkat pendidikan rendah sebanyak 34 (77,28%) pasien GJK.

Berdasarkan data yang ada, jumlah laki-laki melebihi jumlah perempuan. Dari segi klinis, laki-laki terbukti memiliki kerentanan lebih tinggi terhadap penyakit ginjal kronis dibandingkan perempuan, dengan risiko dua kali lebih besar. Fenomena ini dapat disebabkan oleh perbedaan penekanan yang diberikan oleh perempuan terhadap kesadaran kesehatan dan penerapan praktik gaya hidup yang baik, sehingga menjadikan laki-laki lebih rentan terhadap perkembangan penyakit ginjal kronis dibandingkan dengan perempuan (Arifa *et al.*, 2017). Temuan yang disajikan dalam penelitian Tandah *et al.* (2019) memberikan konfirmasi bahwa laki-laki memiliki prevalensi penyakit ginjal kronis tertinggi, yaitu 59,46% dari populasi yang terkena dampak. Temuan penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Arifa *et al.*, 2017) yang menunjukkan bahwa

responden laki-laki memiliki kemungkinan 1,78 kali lebih tinggi mengalami GGK dibandingkan responden perempuan.

Menurut Nurmayani *et al.* (2021), lama penyakit yang diderita oleh pasien GGK di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau dibedakan atas 2, yaitu <1 tahun, dan >1 tahun. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata pasien GGK dengan lama menderita >1 tahun, hal ini dikarenakan tidak adanya identifikasi tepat waktu terhadap individu yang berada pada tahap awal kondisi tersebut, ditambah dengan tidak adanya gejala nyata yang dialami oleh individu yang terkena dampak. Mayoritas individu datang dengan masalah parah yang sudah ada sebelumnya, dan setelah melakukan evaluasi selanjutnya, mereka ditemukan berada pada tahap 5 (Arifa *et al.*, 2017). Hal ini dikuatkan berdasarkan penelitian yang dilakukan Mait *et al.*, (2021) di Kota Manado pasien gagal ginjal kronis dengan terapi >1 tahun sebanyak 28 (62%) dan pasien dengan terapi <1 tahun sebanyak 17 (38%) untuk lama terapi pasien GGK. Penelitian Siwi & Budiman (2021) menyatakan bahwa pasien GGK dengan terapi >1 tahun sebanyak 60 (63,82%) dan pasien dengan terapi <1 tahun sebanyak 34 (36,18%).

Status pekerjaan merupakan salah satu faktor yang dapat berkontribusi terhadap kejadian GGK. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa sebagian besar pasien berkerja. Aktivitas bekerja diluar ruangan dan adanya paparan sinar matahari meningkatkan risiko dehidrasi. Gagal ginjal kronis dapat terjadi akibat dehidrasi, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi urin (Hartini, 2016). Hal ini sejalan berdasarkan hasil penelitian (Arifa *et al.*, 2017), pasien GGK yang bekerja sebanyak 39 (66,10%) dan tidak bekerja sebanyak 20 (33,90%). Berdasarkan penelitian (Badariah *et al.*, 2017), pasien yang bekerja sebanyak 35 (70%) dan tidak bekerja sebanyak 15 (30%), berdasarkan data statistik yang ada, proporsi pasien GGK yang bekerja lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang menganggur.

Derajat keparahan merupakan tingkatan keparahan penyakit yang dilihat dari stadium diagnosa pasien tersebut dan dikategorikan atas stadium III sampai stadium V (Dipiro *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil temuan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau didapatkan hasil bahwa pasien dengan stadium V lebih banyak dibandingkan dengan stadium lainnya. Hal ini dikarenakan kurangnya kesadaran pasien untuk deteksi dini dalam memeriksakan dirinya. Pada fase awal, individu mungkin tidak menunjukkan keluhan yang terlihat, sehingga gejala yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis hanya muncul pada tahap akhir dari kondisi tersebut (Arifa *et al.*, 2017). Hal ini sejalan berdasarkan penelitian (Muchtar *et al.*, 2015), pasien GGK dengan stadium sebanyak 1 (2,7%), stadium IV sebanyak 9 (25%), dan stadium V

sebanyak 26 (72,3%) pasien. Berdasarkan penelitian (Veryanti & Meiliana, 2018), pasien GGK dengan stadium III sebanyak 31 (23,48%), stadium IV sebanyak 43 (32,57%), dan stadium V sebanyak 58 (43,93%) pasien GGK.

Tabel 2. Biaya medis langsung

No.	Komponen biaya	n	Total biaya (Rp)	Rata-rata biaya (Rp)	%
1.	Hemodialisa	75	63.750.000	850.000	37,35
2.	Obat lainnya	75	60.325.650	804.342	35,34
3.	Periksa	75	7.194.000	95.920	4,21
4.	Labor	75	29.400.300	392.004	17,23
5.	UGD	75	10.011.000	133.480	5,87
Total Biaya			170.680.950	2.275.746	100

Studi ini mengevaluasi tiga kategori pengeluaran yang berbeda, khususnya pengeluaran pengobatan langsung, pengeluaran non-medis langsung, dan biaya tidak langsung. Menurut Setiawan *et al.* (2017), biaya pengobatan langsung berarti biaya yang dikeluarkan oleh pasien untuk membayar kebutuhan medis. Pengelompokan kedua biaya medis langsung berdasarkan komponen biaya medis langsung pada pasien GGK tahun 2022 di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau. Hasil terkait biaya medis langsung dapat dilihat pada Tabel 3, pada biaya medis langsung ini biaya hemodialisa merupakan biaya yang paling besar dikeluarkan pasien, hal ini dikarenakan hemodialisa merupakan terapi pengobatan yang terbanyak pertama digunakan oleh pasien GGK sehingga biaya untuk hemodialisa merupakan biaya medis langsung yang paling banyak dikeluarkan pasien GGK. Pada penelitian Azalea *et al.* (2016), yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta menyatakan bahwa komponen biaya terbesar pertama untuk perawatan penyakit gagal ginjal kronis yaitu sebesar Rp. 104.611.200,00 (29,39%) dari total biaya perawatan. Menurut Roggeri *et al.* (2014), temuan penelitian menunjukkan bahwa faktor biaya pasien yang menjalani pengobatan paling signifikan berhubungan dengan biaya hemodialisis. Menurut temuan Rohenti *et al.* (2019), komponen biaya paling signifikan yang teridentifikasi adalah biaya yang terkait dengan hemodialisis yaitu sebesar Rp. 548.750,00. Biaya jasa dokter merupakan biaya yang paling sedikit dikeluarkan pasien. Biaya jasa dokter merupakan biaya untuk periksa atau konsultasi dokter umum dan dokter spesialis.

Tabel 3. Biaya non medis langsung

No.	Komponen biaya	n	Total biaya (Rp)	Rata-rata biaya (Rp)	%
1.	Transportasi	75	21.390.000	285.200	23,7
2.	Penginapan	75	7.500.000	100.000	8,3
3.	Makan	75	61.470.000	819.600	68
Total Biaya			90.360.000	1.204.800	100

Rata-rata pengeluaran langsung non-medis untuk rawat jalan atau rawat inap dapat dilihat pada Tabel 4 yang memberikan rincian komprehensif dari keseluruhan pengeluaran langsung non-medis. Biaya makan adalah biaya makan pasien dan keluarga selama berkunjung ke rumah sakit. Biaya makan menjadi biaya yang paling banyak pertama pada biaya *non*-medis langsung. Biaya makan menjadi biaya yang paling besar dikarenakan biaya makan merupakan biaya yang harus dikeluarkan pasien untuk membeli makan pasien dan keluarga di setiap harinya, sehingga setiap harinya pasien akan mengeluarkan biaya untuk makan.

Tabel 4. Biaya tidak langsung

No.	Komponen	n	Total biaya (Rp)	Rata-rata biaya (Rp)	%
1.	Biaya produktifitas yang hilang	75	122.829.654	1.637.728,72	100
	Total Biaya		122.829.654	1.637.728,72	100

Biaya tidak langsung mengacu pada implikasi finansial akibat berkurangnya produksi yang disebabkan oleh adanya penyakit ginjal kronis. Perhitungan biaya tidak langsung didasarkan pada nilai Produk Domestik Bruto (PDB) Indonesia pada tahun 2022, jumlah hari produktivitas yang hilang dikalikan dengan nilai GDP per harinya dengan asumsi bahwa jumlah hari kerja efektif setiap bulan adalah 25 hari. Nilai GDP per kapita pada tahun 2022 yaitu Rp. 71.000.000,00 atau USD 4.783,9 (Badan Pusat Statistik, 2022). Berdasarkan data didapatkan total hari produktivitas pasien atau keluarga yang hilang yaitu 519 hari dengan rata-rata 7 hari per pasien. *Gross Domestic Product* (GDP) dapat digunakan sebagai metode untuk menghitung pendapatan nasional. Pada studi farmakoekonomi nilai GDP digunakan untuk memperkirakan nilai produktivitas yang hilang akibat suatu penyakit. Penggunaan nilai GDP untuk mengukur *indirect cost di united state* berdasarkan perspektif *societal* (Sari, 2021).

Total biaya adalah jumlah seluruh biaya langsung, dan biaya tidak langsung. Biaya terapi total dapat dilihat pada Tabel 6. Dari tabel tersebut dapat diketahui bahwa total biaya terapi total yaitu Rp. 383.870.604,00 dan total rata-rata biaya terapi total adalah Rp. 5.118.274,72. Berdasarkan biaya terapi total didapatkan bahwa biaya yang paling besar yaitu biaya medis langsung Rp. 170.680.950,00 (44,46%), biaya medis tidak langsung Rp. 90.360.00,00 (23,54%), dan biaya produktivitas yang hilang sebesar Rp. 122.829.654,00 (32%). Biaya medis langsung menjadi biaya yang paling besar dari biaya lainnya hal ini dikarenakan pasien tidak bisa bekerja selama masa pengobatan atau pemeriksaan di rumah sakit.

Tabel 5. Hubungan karakteristik pasien terhadap biaya total terapi

No	Karakteristik	p-value	Kesimpulan
1.	Usia	0,434*	Tidak terdapat hubungan

No	Karakteristik	<i>p-value</i>	Kesimpulan
2.	Derajat keparahan	0,019*	Terdapat hubungan
3.	Tingkat pendidikan	0,949**	Tidak terdapat hubungan
4.	Status pekerjaan	0,414**	Tidak terdapat hubungan
5.	Lama penyakit	0,033**	Terdapat hubungan
6.	Jenis kelamin	0,671**	Tidak terdapat hubungan

Keterangan: * = *Kruskal Wallis*

** = *Mann Whitney*

Pada uji *Kruskal Wallis* untuk karakteristik usia diperoleh hasil *p-value* sebesar 0,434 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia terhadap biaya total terapi pasien. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan (Azalea *et al.*, 2016), menyatakan pada dasarnya tidak terdapat relasi di antara usia pasien gagal ginjal kronis terhadap tarif pengobatan yang dilakukan dengan menggunakan terapi hemodialisa. Sedangkan, untuk karakteristik derajat keparahan diperoleh hasil *p-value* sebesar 0,019 yang mana lebih kecil dari taraf signifikansi yang sudah ditentukan yaitu sebesar $< 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara tingkat keparahan dan keseluruhan biaya pengobatan bagi individu. Hasil yang diamati dapat dikaitkan dengan intervensi medis yang diberikan kepada pasien di rumah sakit, khususnya frekuensi perawatan hemodialisis dan durasi rawat inap pasien. Dalam kasus ketika kondisinya lebih parah, pasien biasanya diberikan pengobatan dan terapi dengan intensitas lebih tinggi serta diberikan lebih sering (Tandah *et al.*, 2019).

Pada uji *Mann Withney* untuk karakteristik tingkat pendidikan diperoleh hasil *p-value* sebesar 0,949 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat relasi antara tingkat pendidikan terhadap biaya total keseluruhan terapi pasien. Kurangnya pengetahuan dapat mengakibatkan pasien tidak menyadari telah menderita GJK (Arifa *et al.*, 2017). Karakteristik status pekerjaan diperoleh hasil *p-value* sebesar 0,414 ($p > 0,05$), yang memiliki makna bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis pekerjaan terhadap biaya total terapi pasien. Pekerjaan dapat berpengaruh terhadap frekuensi, distribusi, serta biaya pasien GJK. Pasien yang menjalani hemodialisa yang bekerja lebih kelihatan sehat dan lebih energi daripada pasien hemodialisa yang tidak bekerja karena dengan bekerja membuat mereka merasa lebih baik (Madania *et al.*, 2021). Karakteristik lama penyakit diperoleh hasil *p-value* sebesar 0,033 ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara lama penyakit terhadap biaya total terapi pasien. Kenyataan bahwa terdapat relasi antara lama penyakit terhadap biaya total terapi pasien dikarenakan tiap pasien akan memiliki ketergantungan seumur hidup untuk menjalani terapi hemodialisa. Menurut Fajar (2017) pasien yang menjalani terapi hemodialisa secara regular akan mengeluarkan biaya yang cukup besar selama proses terapi dan pengobatan. Pada karakteristik jenis kelamin diperoleh hasil *p-value* sebesar 0,671

lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan bahwa tidak ditemukannya relasi antara jenis kelamin terhadap biaya total terapi pasien. Hasil ini dikuatkan dengan penelitian (Azalea *et al.*, 2016), mengatakan bahwa biaya terapi pasien GJK tidak dipengaruhi berdasarkan jenis kelamin pasien gagal ginjal kronis.

4. Kesimpulan

Rata-rata biaya terapi total pada pasien GJK di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau yaitu sebesar Rp. 5.118.274,72. Karakteristik yang memiliki hubungan terhadap biaya terapi yaitu derajat keparahan dengan *p-value* 0,019 dan lama penyakit dengan *p-value* 0,033.

Daftar pustaka

- Alfiannur F., Nauli F.A., & Dewi A.P. (2015). Hubungan Antara Kecerdasan Spiritual Dengan Tingkat Kecemasan Pasien Gagal Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisa, *JOM*, 2(2), 1106–1115.
- Allredge B., Corelli R., & Ernst M. (2013). *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs 10th Ed.* 10e edn, Lippincott Williams & Wilkins. 10e edn. Lippincott Williams & Wilkins.
- Arifa S.I., Azam M., Handayani O.W.K. (2017). Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Penyakit Ginjal Kronik Pada Pasien Hipertensi Di Indonesia. *Jurnal MKMI*, 13(4), 319–328.
- Azalea M., Andayani T.M., & Satibi. (2016). Analisis Biaya Pengobatan Penyakit Ginjal Kronis Rawat Inap Dengan Hemodialisis Di Rumah Sakit. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 6, 141–150.
- Badan Pusat Statistik. 2022. Ekonomi Indonesia Tahun 2022 Tumbuh 5,31 Persen. Jakarta : Badan Pusat Statistik.
- Badariah, Kusuma, F.H.D. & Dewi, N. (2017). Karakteristik Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis di RSUD Kabupaten Kotabaru. *Nursing News*, 2(2), 281–285.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey LM. (2017). *Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach Tenth Edition*. Mc-Graw Hill Medical.
- Fajar K.A. (2017). *Hello Sehat, Lima perilaku tidak sehat yang dipicu oleh stress*. 55 Jakarta: Dimensi Kesehatan.
- Hartini S. (2016). Gambaran Karakteristik Pasien Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisa di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D.R. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *National Library Of Medicine. PLOS ONE*, 11(7), :e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
- Kemendes RI. (2019). *Laporan Provinsi Riau Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Mait G., Nurmansyah M., dan Bidjuni H. (2021). Gambaran Adaptasi Fisiologis Dan Psikologis Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Yang Menjalani Hemodialisis Di Kota Manado. *Jurnal Keperawatan*, 9(2), 1-6. <https://doi.org/10.35790/jkp.v9i2.36775>
- Mardiana, E., Erfina dan Nurmaulid. 2013. The Quality of life of Patients with Cervical Cancer at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital. *Indonesian Contemporary Nursing Journal*, 1(1), 18–23. <https://doi.org/10.20956/icon.v1i1.3301>
- Madania, Tuloli T.S., Rasdianah N. (2021). Analisis Biaya dan Nilai Utilitas pada Pasien Hemodialisis

- yang Diberikan Terapi Erythropoiesis di Rumah Sakit. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3), 190-202. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v1i3.11360>
- Mayuda A., Chasani S., & Saktini F. (2017). Hubungan Antara Lama Hemodialisis Dengan Kualitas Hidup Pasien Penyakit Ginjal Kronik (Studi Di RSUD Dr. Kariadi Semarang). *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 6(2), 167-176.
- Muchtar N.R., Tjitrosantoso H., & Bodhi, W. (2015). Studi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Yang Menjalani Perawatan Di Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2013 - Juni 2014. *Pharmacon*, 4(3), 22-28.
- Muzdhalifa C. (2019). Gambaran Kualitas Hidup Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis Yang Diukur Dengan Kuisisioner EQ-5D-5L. *Skripsi*. Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.
- Nurmayani W., Utami K., Mulianingsih M., Khairi S., Ilham B. (2021). Kualitas Hidup Pasien Kanker Serviks. *Jurnal Keperawatan*, 13(1), 213-226.
- Nurwanti R. (2018). Analisis Biaya Pengobatan Gagal Ginjal Kronik dengan Hemodialisis pada Pasien Rawat Inap di RSD Dr. Soebandi Jember Periode 2009. *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 4(1), 42-47. <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v4i1.4634>.
- Roggeri D.P., Roggeri A., Salomone M. (2014). Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. *Advances in Nephrology*, 2014(ID 680737), 1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/680737>
- Rohenti I.R., Rahmadaniati H.U., & Sarnianto, P. (2019). Analisis Biaya Medis Langsung Pasien Hemodialisa di Rumah Sakit X Wilayah Bekasi. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(2), 386-395. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v16i2.5731>.
- Romagnani P., Remuzzi, G., Glasscock, R., Levin, A., Tonelli, M., Massy, Z., & Wanner, C. (2017). Chronic Kidney Disease. *Macmillan Publishers Limited*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>.
- Santos A.C.B. dos, Machado M. do C., Pereira L.R., Abreu J.L.P., Lyra M.B. (2013). Association Between the Level of Quality of Life and Nutritional Status in Patients Undergoing Chronic Renal Hemodialysis. *Braz. J. Nephrol*, 35(4), 279-288. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130047>
- Sari S. (2021). *Studi Farmakoeкономи Afatinib dan Gefitinib Pada Pasien Non Small Cell Lung Cancer Mutasi EGFR*. Diedit oleh A. Syarifah. Jawa Tengah: Pena Persada
- Setiawan D., Endarti D., Suwantika A.A. (2017). *Pharmacoeconomics Modeling*. UM Purwokerto Press.
- Siwi, A.S. dan Budiman, A.A. 2021. Kualitas Hidup Pasien Gagal Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisa. *Mando Care Jurnal*, 9(2), 1-9. <https://doi.org/10.36085/jkmb.v9i2.1711>
- Tandah M.R., Ihwan, I., Diana, K., Zulfiah, Z., & Ambianti, N. (2019). Analisis Biaya Pengobatan Penyakit Ginjal Kronik Rawat Inap Dengan Hemodialisis Di Rumah Sakit Umum Daerah Undata Palu. *Link*, 15(2), 1-7. <https://doi.org/10.31983/link.v15i2.5222>.
- Tania F., & Thabrany, H. (2017). Biaya dan Outcome Hemodialisis di Rumah Sakit Kelas B dan C. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, 1(1), 54-64. <https://doi.org/10.7454/eki.v1i1.1763>.
- Veryanti P.R. & Meiliana M.L. (2018). Evaluasi Kesesuaian Dosis Obat Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Evaluation of Drug Dose in Patients with Chronic Kidney Disease. *Sainstech Farma*, 11(1), 12-17.



Factors influencing medication adherence among hypertensive patients at Kotagede II Yogyakarta Primary Health Care

Faktor yang mempengaruhi tingkat kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Alvita Marshanda Purnama Puteri, Ambar Yunita Nugraheni*

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Indonesia

*Corresponding author: ayn122@ums.ac.id

Abstract

Background: Hypertension is a chronic disease where a person has systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Adhering to the prescribed medication for hypertension is crucial to preventing potentially fatal consequences.

Objective: This study aims to evaluate the level of adherence and analyze factors that influence treatment adherence for hypertensive patients at Kotagede II Yogyakarta Primary Health Care.

Method: This research is a cross-sectional study. The research sample was taken based on a purposive sampling method, including hypertension patients at Kotagede II Yogyakarta Primary Health Care who met the inclusion criteria. The measuring tool used to evaluate adherence is MARS-5, while knowledge is HK-LS. Factors influencing adherence were analyzed using the *Chi square* test.

Results: The research findings indicated that the highest level of patient adherence was observed in the high category, with a rate of 59.4%. The mean score value is 24 points ± 1.6 . The multivariate analysis revealed that the duration of suffering (p-value 0.029, OR 0.375), blood pressure (p-value 0.007, OR 0.243), and knowledge (p-value 0.005, OR 0.273) significantly influenced adherence to hypertension therapy. The results of this study suggest the need for an educational program targeting hypertension patients, aimed at enhancing their awareness and promoting treatment adherence.

Conclusion: The level of adherence to treatment for hypertensive patients at the Kotagede II Yogyakarta Primary Health Care falls within the medium category. Length of suffering, blood pressure, and knowledge are factors that influence treatment adherence in hypertensive patients.

Keywords: Hypertension, adherence, knowledge, MARS, HK-LS

Intisari

Latar belakang: Hipertensi termasuk penyakit kronik, dimana seseorang memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg. Kepatuhan menjadi hal penting pada pengobatan hipertensi agar tidak terjadi komplikasi yang dapat memicu kematian.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi tingkat kepatuhan dan menganalisis faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini merupakan *cross-sectional study*. Sampel penelitian diambil berdasarkan metode *purposive sampling* meliputi pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi. Alat ukur yang digunakan untuk mengevaluasi kepatuhan menggunakan MARS-5, sedangkan pengetahuan dengan HK-LS. Faktor yang mempengaruhi kepatuhan dianalisis dengan menggunakan uji *Chi square*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat kepatuhan pasien paling banyak dalam kategori tinggi sebesar 59,4%. Nilai skor rata-rata tingkat kepatuhan yaitu 24 poin $\pm 1,6$. Hasil analisis dengan uji multivariat menunjukkan bahwa faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan hipertensi yaitu lama menderita (nilai p 0,029, OR 0,375), tekanan darah (nilai p 0,007, OR 0,243), dan pengetahuan (nilai p 0,005, OR 0,273). Berdasarkan hasil penelitian diharapkan adanya program edukasi bagi pasien hipertensi untuk meningkatkan pengetahuan sehingga kepatuhan pengobatan dapat tercapai.

Kesimpulan: Tingkat kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta tergolong kategori sedang. Lama menderita, tekanan darah, dan pengetahuan merupakan faktor yang mempengaruhi terhadap kepatuhan pengobatan pasien hipertensi.

Kata kunci: Hipertensi, kepatuhan, pengetahuan, MARS, HK-LS

1. Pendahuluan

Hipertensi termasuk salah satu penyakit tidak menular (PTM) (Kemenkes RI, 2019). Menurut PERHI (2019), seseorang dikatakan mengidap hipertensi jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg. Kasus hipertensi di Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta menduduki peringkat pertama nasional tahun 2020 dengan total 184.738 kasus (Rahmawati & Solikhah, 2023). Berdasarkan studi pendahuluan di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta menunjukkan bahwa jumlah populasi penderita hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta mengalami peningkatan, yaitu pada tahun 2022 sebanyak 964 kasus dengan rata-rata setiap bulan adalah 80 kasus. Sedangkan jumlah populasi pada Januari - Juli 2023, laki-laki 867 kasus dan perempuan 1.638 kasus dengan rata-rata setiap bulan adalah 358 kasus.

Pasien hipertensi diharapkan dapat meminum obatnya dengan teratur yang bertujuan untuk mengatur tekanan darah menjadi terkontrol (Basuki *et al.*, 2022). Penggunaan obat antihipertensi secara terus-menerus apabila tidak didukung dengan kepatuhan maka tidak dapat mencapai target terapi (Mangendai *et al.*, 2017). Kepatuhan menjadi suatu hal yang penting dalam pengobatan hipertensi agar terhindar dari komplikasi yang dapat memicu kematian (Prihatin *et al.*, 2020). Komplikasi yang sering menyerang penderita hipertensi adalah 17,7% kematian akibat *stroke* dan 10,0% kematian akibat *ischemic heart disease* (Wibrata *et al.*, 2023). Kepatuhan pasien hipertensi dalam menjalankan pengobatan secara farmakologi masih tergolong rendah yaitu sekitar 50-70%. Pada pasien yang memiliki tekanan darah tidak terkontrol, sekitar 50% bermasalah terhadap kepatuhan pengobatan. Faktor perilaku dan pengobatan dapat menyebabkan ketidakpatuhan dalam menjalani pengobatan hipertensi (Hariyanto *et al.*, 2015).

Faktor yang mempengaruhi kepatuhan dalam pengobatan hipertensi, seperti usia, jenis kelamin, status pekerjaan, dan pendidikan termasuk faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan hipertensi (Dhrik *et al.*, 2023). Berdasarkan penelitian Prihatin *et al.* (2020), menunjukkan bahwa lama menderita, tingkat pendidikan terakhir, dan tingkat pengetahuan hipertensi terdapat hubungan dengan kepatuhan pengobatan. Menurut penelitian Aliyah & Damayanti (2022), menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tingkat kepatuhan dengan status tekanan darah. Status tekanan darah merupakan faktor internal dari kepatuhan minum obat hipertensi. Menurut penelitian Yasin & Chaerani (2022), penderita yang mengonsumsi < 4 macam obat memiliki tingkat kepatuhan yang lebih tinggi daripada penderita yang mengonsumsi obat > 4 macam obat. Menurut penelitian Edi (2015), frekuensi penggunaan obat dapat mempengaruhi kepatuhan pengobatan.

Puskesmas Kotagede II merupakan salah satu fasilitas kesehatan tingkat pertama di Kotagede, Yogyakarta dan memiliki prevalensi hipertensi yang masih tinggi. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan masih rendahnya tingkat kepatuhan pengobatan pada penderita hipertensi, maka perlu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengevaluasi faktor yang mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta.

2. Metode

2.1 Kategori penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *cross-sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling* sesuai kriteria inklusi. Tahap pengambilan sampel yaitu memastikan kesediaan responden dengan mengisi *informed consent*, pengisian kuesioner oleh responden terkait data karakteristik, kepatuhan (MARS), dan pengetahuan (HK-LS), pengambilan data rekam medik responden meliputi data tekanan darah dan data obat (terapi pasien). Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta pada bulan Agustus - Oktober 2023. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan *ethical clearance* dengan nomor 1.344/VII/HREC/2023 di Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi.

2.2 Variabel penelitian

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu faktor yang meliputi tingkat pengetahuan, jenis terapi pasien (regimen terapi), frekuensi penggunaan obat, lama menderita, tekanan darah, dan tingkat pendidikan. Variabel terikat pada penelitian ini adalah tingkat kepatuhan.

2.3 Alat dan bahan

Penelitian ini menggunakan data primer dan data sekunder. Data primer diambil dengan kuesioner (karakteristik pasien, tingkat kepatuhan, dan tingkat pengetahuan). Data sekunder berupa rekam medik (data terapi pasien dan data tekanan darah). Instrumen untuk mengukur kepatuhan menggunakan *Medication Adherence Report Scale* (MARS) dan tingkat pengetahuan menggunakan *Hypertension Knowledge-Level Scale* (HK-LS).

Kuesioner MARS yang digunakan adalah versi Bahasa Indonesia yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya pada 25 sampel dan dinyatakan valid (r hitung $> 0,396$) dan reliabel ($r : 0,803$) (Alfian & Putra, 2017). Kuesioner tingkat pengetahuan (HK-LS) terdiri dari 22 item pertanyaan dengan domain definisi hipertensi, perawatan medis, kepatuhan menggunakan obat, gaya hidup, diet, dan komplikasi hipertensi. Kuesioner HK-LS yang digunakan merupakan versi Bahasa Indonesia yang

telah diuji validitas dan dinyatakan valid (r tabel $>$ r hitung (0,1443 dengan 185 sampel hipertensi) dan (0,2632 dengan 56 sampel non hipertensi) dan reliabel dengan nilai r : 0,890 (Ernawati *et al.*, 2020).

2.4 Populasi dan sampel

Populasi dalam penelitian ini yaitu pasien hipertensi bulan Januari – Juli 2023 di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta dengan jumlah 2.505 pasien. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta, dengan kriteria inklusi: pasien hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta, telah menjalani terapi obat hipertensi minimal 1 bulan, memiliki data lengkap (nama, usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, lama menderita, terapi (nama obat, frekuensi), dan data tekanan darah), serta bersedia menjadi responden. Berdasarkan perhitungan minimal sampel menggunakan rumus Slovin dengan taraf kepercayaan 10% sampel diperoleh minimal sampel 96 responden. Pada penelitian ini sampel yang diperoleh sebanyak 106 responden, sehingga telah memenuhi jumlah minimal sampel.

2.5 Teknik atau model analisis data

Data karakteristik responden tingkat kepatuhan dan pengetahuan dianalisis secara deskriptif. Penilaian kuesioner *Medication Adherence Report Scale* (MARS) dinilai berdasarkan skala likert yaitu jawaban “selalu:1, sering:2, kadang-kadang: 3, jarang: 4, tidak pernah: 5”, dan total skor akhir antara 5-25 poin (Katadi *et al.*, 2019). Tingkat kepatuhan dibagi menjadi 3 kategori yaitu tingkat kepatuhan tinggi (skor 25), tingkat kepatuhan sedang (skor 6-24), dan tingkat kepatuhan rendah (skor 0-5) (Mutmainah *et al.*, 2020). Penilaian kuesioner *Hypertension Knowledge-Level Scale* (HK-LS) dibagi menjadi 2 kategori yaitu tingkat pengetahuan rendah (\leq 17 poin) dan tingkat pengetahuan tinggi (18-22 poin). Setiap jawaban yang benar bernilai 1 poin dan setiap jawaban yang salah bernilai 0 (Jankowska-Polańska *et al.*, 2016). Faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan pasien hipertensi dianalisis secara bivariat menggunakan uji *Chi* kuadrat. Uji multivariat dengan regresi logistik digunakan untuk mengevaluasi faktor yang paling mempengaruhi tingkat kepatuhan. Uji multivariat merupakan uji lanjutan dari uji *Chi* kuadrat untuk faktor dengan nilai p value $<$ 0,25.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Karakteristik responden

Berdasarkan pada Tabel 1, penderita hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta paling banyak berusia ≥ 60 tahun (lansia) sebanyak 63 pasien (59,4%). Seiring dengan bertambahnya usia maka risiko hipertensi juga meningkat. Hal ini disebabkan oleh perubahan fisiologi, seperti perubahan struktur pembuluh darah. Pembuluh darah akan kehilangan elastisitas dan menjadi lebih kaku sehingga menyebabkan tekanan darah sistolik meningkat. Selain itu, tekanan darah diastolik akan ikut meningkat dengan semakin bertambahnya usia pasien (Yusvita *et al.*, 2022).

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, kejadian hipertensi lebih banyak terjadi perempuan daripada laki-laki yaitu sebanyak 74 pasien (69,8%) (Tabel 1). Hal ini dikarenakan prevalensi hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta paling banyak terjadi pada perempuan. Jenis kelamin erat kaitannya dengan terjadinya hipertensi. Prevalensi hipertensi pada perempuan lebih tinggi ketika masa menstruasi telah berakhir (menopause). Kejadian tersebut dipengaruhi oleh penurunan hormon estrogen yang berfungsi melindungi pembuluh darah dari kerusakan. Pada umumnya, perubahan hormon estrogen biasanya terjadi pada wanita usia 45 - 55 tahun (Kusumawaty *et al.*, 2016).

Tabel 1. Karakteristik pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Karakteristik	Frekuensi	% (n=106)
Usia		
Dewasa (26 - 44 tahun)	6	5,7%
Pra lansia (> 45 - 59 tahun)	37	34,9%
Lansia (≥ 60)	63	59,4%
Jenis kelamin		
Perempuan	74	69,8%
Laki-laki	32	30,2%
Pekerjaan		
IRT	51	48,1%
Tidak bekerja	23	21,7%
Wirausaha	11	10,4%
Pegawai swasta	11	10,4%
Lain-lain	7	6,6%
PNS	3	2,8%
Pendidikan		
Rendah (wajib belajar ≤ 9 tahun)	44	41,5%
Tinggi (wajib belajar > 9 tahun)	62	58,5%
Lama menderita		
≤ 5 tahun	47	44,3%
> 5 tahun	59	55,7%

Keterangan: IRT (Ibu Rumah Tangga), PNS (Pegawai Negeri Sipil)

Pada Tabel 1, pasien mayoritas memiliki pekerjaan sebagai ibu rumah tangga (IRT) sebanyak 51 pasien (48,1%). Sejalan dengan penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa dari data 68

responden yang memiliki pekerjaan menjadi ibu rumah tangga (IRT) sebanyak 34 responden (50,0%). Wanita yang tidak bekerja memiliki risiko lebih tinggi terjadi hipertensi, hal ini dikarenakan kurangnya menjalankan aktivitas fisik seperti olahraga. Kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko kelebihan berat badan, dimana hal tersebut termasuk salah satu faktor risiko terjadinya hipertensi (Bisnu *et al.*, 2017).

Berdasarkan tingkat pendidikan, mayoritas responden memiliki tingkat pendidikan tinggi (wajib belajar > 9 tahun) dengan jumlah sebanyak 62 responden (58,5%) (Tabel 1). Penelitian sebelumnya, menyatakan bahwa semakin tinggi tingkat pendidikan maka semakin baik pula pengetahuannya, yang pada akhirnya akan meningkatkan kemampuannya dalam memelihara, menjaga, dan meningkatkan kesehatannya. Akan tetapi, tidak menutup kemungkinan bagi seseorang dengan tingkat pendidikan rendah dapat menggunakan kecanggihan teknologi di masa sekarang untuk mengakses dan memperoleh berbagai informasi (Harahap *et al.*, 2019).

Berdasarkan Tabel 1, sebagian besar responden menderita hipertensi > 5 tahun yaitu sebanyak 59 responden (55,7%). Lama menderita berperan penting dalam mempengaruhi kepatuhan seseorang terhadap pengobatan (Azizah & Kristinawati, 2023). Pasien yang lebih lama menderita suatu penyakit mempunyai kekhawatiran yang lebih besar daripada pasien baru. Hal tersebut memungkinkan penderita untuk tetap menjaga kesehatannya dengan mematuhi pengobatan yang dijalani. Semakin lama individu mengalami suatu penyakit, maka semakin baik pemahamannya terhadap penyakit yang dideritanya (Ihwatun *et al.*, 2020).

3.2 Penggunaan obat hipertensi

Regimen terapi tunggal dengan amlodipin merupakan pengobatan yang paling banyak diresepkan pada pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta yaitu sebanyak 79 responden (75,0%) (Tabel 2). Amlodipin adalah obat antihipertensi golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) dengan mekanisme kerja merelaksasi arteriolar pembuluh darah. Amlodipin dapat membantu menurunkan tekanan darah dengan cepat karena memiliki sifat vaskuloselektif, bioavailabilitas relatif rendah, waktu paruh panjang, dan absorpsi lambat (Azizah & Kristinawati, 2023). Penelitian hipertensi sistolik di Eropa yang merupakan penelitian terkontrol plasebo lainnya mengevaluasi pengobatan menggunakan CCB dihidropiridin aksi panjang. Pengobatan yang dilakukan dapat menurunkan *stroke* sebesar 42%, penyakit arteri koroner sebesar 26%, dan gagal jantung sebesar 29%. Data tersebut menunjukkan terjadinya penurunan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular pada pasien usia lanjut dengan penyakit hipertensi sistolik terisolasi, terutama pada penggunaan tiazid dan CCB dihidropiridin aksi panjang (Dipiro *et al.*, 2020). Selain

terapi tunggal, beberapa pasien memperoleh terapi kombinasi yaitu kombinasi antara amlodipin dengan hidroklortiazid (HCT) sebanyak 7 responden (7,0%) (Tabel 2). Kombinasi antara golongan CCB dan golongan diuretik thiazid dapat menurunkan tekanan darah lebih besar dengan efek samping yang minimal. Pemberian tambahan obat antihipertensi dari golongan berbeda diberikan apabila regimen terapi tunggal tidak mencapai target terapi (Natasia *et al.*, 2022).

Berdasarkan frekuensi penggunaan obat terlihat bahwa mayoritas responden mendapatkan obat antihipertensi dengan frekuensi pengobatan 1 kali sehari sebanyak 104 responden (98,0%) (Tabel 2). Frekuensi penggunaan obat 1 kali sehari dapat memudahkan penderita untuk patuh meminum obat. Kepatuhan meminum obat dapat membantu mencapai target terapi, yaitu tekanan darah menjadi normal (Natasia *et al.*, 2022).

Tabel 2. Penggunaan obat hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Variabel	Frekuensi	% (n=106)
Regimen terapi		
Tunggal	89	84,0%
Amlodipin	79	75,0%
Captopril	5	5,0%
Diltiazem	2	2,0%
Nifedipin	1	1,0%
Valsartan	1	1,0%
Bisoprolol	1	1,0%
Kombinasi	17	16,0%
Amlodipin + HCT	7	7,0%
Captopril + HCT	3	3,0%
Amlodipin + candesartan	2	2,0%
Amlodipin + furosemid	2	2,0%
Spironolakton + candesartan	1	1,0%
Amlodipin + bisoprolol	1	1,0%
HCT + diltiazem	1	1,0%
Frekuensi penggunaan obat		
1 kali sehari	104	98,0%
Lebih dari 1 kali sehari	2	2,0%

Keterangan: HCT (Hidroklortiazid)

3.3 Status tekanan darah

Nilai tekanan darah merupakan nilai pengukuran tekanan darah yang diukur oleh tenaga kesehatan pada saat pasien datang melakukan pemeriksaan di puskesmas (Riani & Putri, 2023). Status tekanan darah pada penelitian ini yaitu tekanan darah pasien pada saat kunjungan terakhir setelah setidaknya 1 bulan mengonsumsi obat antihipertensi. Ketercapaian target tekanan darah dievaluasi menggunakan pedoman JNC 8 (2014). Target tekanan darah tanpa penyakit penyerta untuk usia ≥ 60 tahun adalah $< 150/90$ mmHg, sedangkan untuk usia < 60 tahun adalah $< 140/< 90$ mmHg. Target tekanan darah dengan penyakit penyerta (diabetes atau CKD) berlaku untuk semua umur yaitu $< 140/< 90$ mmHg (JNC 8, 2014).

Berdasarkan Tabel 3, dapat disimpulkan bahwa prevalensi status tekanan darah yang tidak terkontrol pada pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta lebih banyak dibandingkan tekanan darah yang terkontrol. Semakin bertambah usia seseorang maka tekanan darah menjadi lebih meningkat. Individu yang berusia di atas 60 tahun menunjukkan bahwa 50 hingga 60% memiliki tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg (Suciana *et al.*, 2020). Tekanan darah yang meningkat umumnya disebabkan oleh *stress*, tidak dapat mengontrol makanan seperti mengonsumsi garam dan lemak yang terlalu banyak, jarang berolahraga, merokok, jam istirahat tidak teratur, dan jarang meminum obat hipertensi (Triono & Hikmawati, 2020).

Tabel 3. Status tekanan darah pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Ketercapaian tekanan darah	Kelompok usia (tahun)	Frekuensi	% (n=106)
Tidak terkontrol	< 60	37	34,9
	≥ 60	34	32,1
Terkontrol	< 60	6	5,7
	≥ 60	29	27,3

3.4 Tingkat pengetahuan

Berikut adalah distribusi jawaban tingkat pengetahuan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta dengan kuesioner *Hypertension Knowledge-Level Scale (HK-LS)*.

Tabel 4. Distribusi jawaban tingkat pengetahuan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Domain	No.	Pertanyaan	Kunci jawaban	Pilihan jawaban responden (n=106)		
				Benar	Salah	Tidak tahu
Definisi	1.	Tekanan darah tinggi diastolik atau sistolik mengindikasikan peningkatan tekanan darah.	Benar	80 (75,5%)	0 (0,0%)	26 (24,5%)
	2.	Tekanan darah diastolik yang meningkat juga mengindikasikan peningkatan tekanan darah.	Benar	77 (72,6%)	1 (0,9%)	28 (26,4%)
Perawatan medis	3.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat harus minum obat, karena anda percaya itu adalah cara yang terbaik.	Salah	54 (50,9%)	46 (43,4%)	6 (5,7%)
	4.	Obat untuk tekanan darah yang meningkat harus diminum setiap hari.	Benar	104 (98,1%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)
	5.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat harus minum obat mereka hanya ketika mereka merasa sakit.	Salah	7 (6,6%)	98 (92,5%)	1 (0,9%)
	6.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat harus minum obat sepanjang hidupnya.	Benar	80 (75,5%)	7 (6,6%)	19 (17,9%)
Kepatuhan	7.	Tekanan darah yang adalah hasil dari penuaan, jadi perawatan tidak perlu dilakukan.	Salah	4 (3,8%)	82 (77,4%)	20 (18,9%)
	8.	Jika obat untuk tekanan darah yang meningkat dapat mengontrol tekanan	Salah	2 (1,9%)	104 (98,1%)	0 (0,0%)

Domain	No.	Pertanyaan	Kunci jawaban	Pilihan jawaban responden (n=106)		
				Benar	Salah	Tidak tahu
		darah, maka tidak perlu mengubah gaya hidup.				
	9.	Jika individu dengan tekanan darah yang meningkat mengubah gaya hidup mereka, maka tidak perlu perawatan.	Salah	2 (1,9%)	104 (98,1%)	0 (0,0%)
	10.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat dapat makan makanan asin selama mereka minum obat secara teratur.	Salah	11 (10,4%)	74 (69,8%)	21 (19,8%)
Gaya hidup	11.	Untuk individu dengan tekanan darah yang meningkat, metode memasak terbaik adalah menggoreng.	Salah	3 (2,8%)	100 (94,3%)	3 (2,8%)
	12.	Untuk individu dengan tekanan darah yang meningkat, metode memasak terbaik adalah merebus atau memanggang.	Benar	104 (98,1%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)
	13.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat harus sering makan buah dan sayuran.	Benar	106 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	14.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat tidak boleh merokok.	Benar	102 (96,2%)	1 (0,9%)	3 (2,8%)
	15.	Individu dengan tekanan darah yang meningkat dapat minum minuman beralkohol.	Salah	0 (0,0%)	106 (100,0%)	0 (0,0%)
Diet	16.	Jenis daging terbaik untuk individu dengan tekanan darah yang meningkat adalah daging merah (sapi, kambing).	Salah	31 (29,2%)	65 (61,3%)	10 (9,4%)
	17.	Jenis daging terbaik untuk individu dengan tekanan darah yang meningkat adalah daging putih (unggas).	Benar	85 (80,2%)	12 (11,3%)	9 (8,5%)
Komplikasi	18.	Tekanan darah yang meningkat dapat menyebabkan <i>stroke</i> , jika tidak ditangani.	Benar	92 (86,8%)	3 (2,8%)	11 (10,4%)
	19.	Tekanan darah yang meningkat dapat menyebabkan penyakit jantung, seperti serangan jantung, jika tidak ditangani.	Benar	96 (90,6%)	0 (0,0%)	10 (9,4%)
	20.	Tekanan darah yang meningkat dapat menyebabkan kematian dini, jika tidak ditangani.	Benar	88 (83,0%)	4 (3,8%)	14 (13,2%)
	21.	Tekanan darah yang meningkat dapat menyebabkan gagal ginjal, jika tidak ditangani.	Benar	82 (77,4%)	4 (3,8%)	20 (18,9%)
	22.	Tekanan darah yang meningkat dapat menyebabkan gangguan penglihatan, jika tidak ditangani.	Benar	78 (73,6%)	6 (5,7%)	22 (20,8%)

Domain yang paling dipahami oleh responden yaitu terkait gaya hidup (item soal nomor 13 dan nomor 15) yaitu sebanyak 106 responden (100 %) (Tabel 4). Dari hasil jawaban tersebut dapat disimpulkan bahwa mayoritas pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta telah memahami jika penderita hipertensi harus makan buah dan sayur dan tidak boleh minum minuman beralkohol. Sedangkan domain yang masih kurang dipahami yaitu terkait diet (item soal nomor 16) yaitu sebanyak 31 responden (29,2%) yang menjawab benar (Tabel 4). Berdasarkan informasi responden, jenis daging yang aman dikonsumsi belum dipahami oleh responden sehingga perlu dilakukan edukasi mengenai jenis-jenis makanan bagi penderita hipertensi.

Tabel 5. Tingkat pengetahuan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Variabel	Kategori	Frekuensi (n=106)	Persentase (%)
Pengetahuan	Rendah ($\leq 77,3\%$)	37	34,9
	Tinggi (81,8% - 100%)	69	65,1

Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa mayoritas responden pada penelitian ini mempunyai pengetahuan tinggi sebanyak 69 responden (65,1%) (Tabel 5) dengan nilai rata-rata yaitu $83,8\% \pm 12,2$. Menurut penelitian Juniarti *et al.* (2023), apabila penderita semakin tahu mengenai penyakit yang diderita, maka penderita semakin sadar dalam mengatur pola hidup, rutin minum obat, dan tingkat kepatuhan pun semakin meningkat.

3.5 Tingkat kepatuhan

Berikut adalah distribusi jawaban tingkat kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta dengan kuesioner MARS. Pada Tabel 6 menunjukkan distribusi jawaban responden tingkat kepatuhan, sebagian responden yang kurang patuh disebabkan karena masih lupa minum obat sebanyak 38 responden (35,8%) dan berhenti minum obat sementara sebanyak 21 responden (19,8%). Hal tersebut dapat disebabkan karena pasien telah merasa dirinya lebih membaik, jenuh dengan pengobatan, dan kelelahan akibat aktivitas sehari-hari (Latipah *et al.*, 2022).

Tabel 6. Distribusi jawaban tingkat kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

No	Pertanyaan	Pilihan jawaban responden (n =106)				
		Selalu	Sering	Kadang-kadang	Jarang	Tidak pernah
1.	Saya lupa minum obat	0 (0,0%)	6 (5,7%)	28 (26,4%)	4 (3,8%)	68 (64,2%)
2.	Saya mengubah dosis minum obat	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)	104 (98,1%)
3.	Saya berhenti minum obat sementara	0 (0,0%)	2 (1,9%)	11 (10,4%)	8 (7,5%)	85 (80,2%)
4.	Saya memutuskan untuk minum obat dengan dosis lebih kecil	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	105 (99,1%)

No	Pertanyaan	Pilihan jawaban responden (n =106)				
		Selalu	Sering	Kadang-kadang	Jarang	Tidak pernah
5.	Saya minum obat kurang dari petunjuk sebenarnya	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	106 (100,0%)

Berdasarkan Tabel 7 diketahui responden yang memiliki kepatuhan kategori tinggi sebanyak 63 responden (59,4%). Hasil nilai rata-rata tingkat kepatuhan yaitu 24 poin \pm 1,6 sehingga dapat disimpulkan bahwa mayoritas responden pada penelitian ini mempunyai kepatuhan sedang. Sejalan dengan penelitian Indriana *et al.* (2020), menunjukkan bahwa 36 dari 79 responden (45,6%) memiliki kepatuhan pengobatan tinggi. Kepatuhan menggambarkan seberapa baik pasien mengikuti aturan pengobatan yang telah diberikan tenaga kesehatan. Kepatuhan pasien mempengaruhi keberhasilan suatu pengobatan (Sidabutar *et al.*, 2022). Kepatuhan sangat penting bagi penderita hipertensi karena penyakit hipertensi termasuk penyakit yang tidak dapat disembuhkan, namun dapat dikontrol secara rutin dengan melakukan pengobatan seumur hidup (Apsari *et al.*, 2021).

Tabel 7. Tingkat kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Variabel	Kategori	Frekuensi (n=106)	Persentase (%)
Kepatuhan	Sedang (6 - 24 poin)	43	40,6
	Tinggi (25 poin)	63	59,4

3.6 Faktor yang mempengaruhi kepatuhan

Berdasarkan hasil uji *Chi* kuadrat, diperoleh bahwa faktor pendidikan tidak terdapat hubungan dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta dengan $p=0,458$ ($p>0,05$) (Tabel 8). Penelitian ini sejalan dengan Hapsari & Kartiana (2022) di wilayah kerja Puskesmas Sepauk tahun 2021, menyatakan bahwa pendidikan tidak terdapat hubungan dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi dengan nilai $p=1,000$ ($p>0,05$). Menurut Rasajati *et al.* (2015), pasien dengan pendidikan tinggi maupun pendidikan rendah mempunyai tekad yang sama untuk sembuh sehingga dapat diartikan bahwa kepatuhan dalam pengobatan tidak dipengaruhi oleh tingkat pendidikan. Tidak seluruh pasien hipertensi dengan tingkat pendidikan rendah mempunyai pengetahuan rendah mengenai hipertensi dan tidak seluruh pasien hipertensi dengan tingkat pendidikan tinggi mempunyai pengetahuan tinggi mengenai hipertensi.

Tabel 8. Faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

		Sedang		Tinggi		Nilai <i>p</i>	OR	IK95%	
		n	%	n	%			Min	Mak
Pendidikan	Rendah (wajib belajar \leq 9 tahun)	16	36,4	28	63,6	0,458	0,741	0,335	1,638

		Sedang		Tinggi		Nilai <i>p</i>	OR	IK95%	
		n	%	n	%			Min	Mak
	Tinggi (wajib belajar > 9 tahun)	27	43,5	35	56,5				
Lama menderita	≤ 5 tahun	25	53,2	22	46,8	0,018	2,588	1,166	5,744
	> 5 tahun	18	30,5	41	69,5				
Tekanan darah	Tidak terkontrol	36	50,7	35	49,3	0,002	4,114	1,591	10,638
	Terkontrol	7	20,0	28	80,0				
Regimen terapi	Tunggal	35	39,3	54	60,7	0,552	0,729	0,257	2,069
	Kombinasi	8	47,1	9	52,9				
Frekuensi penggunaan obat	1 kali sehari	42	40,4	62	59,6	0,784	0,677	0,041	11,133
	Lebih dari 1 kali sehari	1	50,0	1	50,0				
Pengetahuan	Rendah	23	62,2	14	37,8	0,001	4,025	1,731	9,358
	Tinggi	20	29,0	49	71,0				

Pada Tabel 8, faktor lama menderita menunjukkan hubungan terhadap tingkat kepatuhan dengan $p=0,018$ ($p<0,05$) dan nilai OR 2,588 artinya pasien yang menderita hipertensi > 5 tahun berisiko 2,588 kali lebih patuh terhadap pengobatan dibandingkan dengan pasien yang menderita ≤ 5 tahun. Pada penelitian Indriana *et al.* (2020), menyatakan bahwa semakin lama menderita hipertensi, maka semakin patuh pula dalam menjalankan pengobatan karena sebagian besar telah memahami penyakitnya. Menurut penelitian Ihwatun *et al.* (2020), pasien yang telah lama menjalankan pengobatan akan mempunyai pengetahuan dan pengalaman lebih banyak dibanding dengan pasien baru. Pasien lama biasanya mempunyai tingkat kekhawatiran lebih tinggi sehingga hal ini dapat mendorong untuk lebih menjaga kesehatannya dengan patuh berobat. Selain itu, pengobatan yang lama dapat membentuk hubungan baik antara pasien dengan dokter yang mengakibatkan pasien menjadi terbiasa menjalankan pengobatan secara teratur.

Berdasarkan pada Tabel 8, responden dengan status tekanan tidak terkontrol memiliki kepatuhan sedang sebanyak 36 responden (50,7%). Hasil uji *Chi* kuadrat menunjukkan adanya hubungan antara status tekanan darah dengan kepatuhan ($p=0,02$). Menurut penelitian *systematic review*, status tekanan darah termasuk faktor internal kepatuhan pengobatan pasien hipertensi terutama masuk ke dalam faktor terkait penyakit (Aliyah & Damayanti, 2022). Nilai OR sebesar 4,114 artinya pasien dengan status tekanan darah tidak terkontrol berisiko 4,114 kali lebih tidak patuh terhadap pengobatan dibandingkan pasien dengan status tekanan darah terkontrol.

Hasil uji *Chi* kuadrat juga menunjukkan tidak terdapatnya hubungan antara regimen terapi dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta ($p=0,552$)

(Tabel 8). Sejalan dengan penelitian sebelumnya, menyatakan bahwa regimen terapi tidak terdapat hubungan dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi dengan nilai $p=0,387$ ($p>0,05$). Ketidakepatuhan pasien dalam pengobatan dipengaruhi oleh banyaknya jumlah obat yang diminum karena pasien akan merasa bosan dengan obat-obatan yang diminum selama berobat (Akri *et al.*, 2022).

Responden dengan frekuensi penggunaan obat 1 kali sehari memiliki kepatuhan tinggi terhadap pengobatan sebanyak 62 responden (59,6%) (Tabel 8). Berdasarkan hasil uji *Chi* kuadrat diperoleh nilai $p=0,784$ ($p>0,05$), menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara frekuensi penggunaan obat dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta. Sejalan dengan penelitian Akri *et al.* (2022), menyatakan bahwa frekuensi penggunaan obat tidak ada hubungannya dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi dengan nilai $p=1,000$ ($p>0,05$). Frekuensi penggunaan obat dapat mempengaruhi kepatuhan dalam pengobatan. Frekuensi penggunaan obat satu kali sehari lebih meningkatkan kepatuhan daripada frekuensi penggunaan obat dua atau tiga kali sehari (Edi, 2015).

Pengetahuan memiliki hubungan terhadap kepatuhan dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$) (Tabel 8). Nilai *OR* pada pengetahuan sebesar 4,025 artinya pasien dengan pengetahuan tinggi memiliki 4,025 kali lebih patuh terhadap pengobatan dibandingkan dengan pasien dengan pengetahuan rendah. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Martini *et al.*, (2019) di Puskesmas Astambul, menyatakan bahwa pengetahuan terdapat hubungan dengan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Berdasarkan hasil uji *Chi* kuadrat, diketahui beberapa faktor (variabel) memiliki *p value* < 0,25 yaitu adalah lama menderita, tekanan darah, dan pengetahuan, sehingga dilanjutkan uji multivariat (regresi logistik) dengan tujuan untuk mengetahui faktor yang paling mempengaruhi dalam kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta.

Berdasarkan uji regresi logistik, faktor yang paling mempengaruhi kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta yaitu pengetahuan dengan $p=0,005$ dan *OR* 0,273 (Tabel 9). Pengetahuan yang baik tentang hipertensi akan mendorong pasien untuk berobat dan memotivasi mereka untuk mematuhi pengobatan (Dilianty *et al.*, 2019). Adanya hubungan pengetahuan mengenai hipertensi merupakan faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan. Pengetahuan pasien dapat dipengaruhi dari sumber informasi yang didapatkan melalui penyuluhan atau media (Rasajati *et al.*, 2015).

Tabel 9. Faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta

Variabel	<i>p value</i>	<i>OR (IK 95%)</i>
Lama menderita	0,029	0,375 (0,156 – 0,903)
Tekanan darah	0,007	0,243 (0,088 – 0,675)
Pengetahuan	0,005	0,273 (0,111 – 0,672)

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan evaluasi agar dapat dilaksanakan edukasi pada pasien hipertensi. Hal tersebut dikarenakan berdasarkan informasi dari tenaga kesehatan di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta, menyatakan bahwa belum terlaksana agenda edukasi mengenai hipertensi kepada pasien. Adanya edukasi pada pasien hipertensi, maka dapat meningkatkan pengetahuan pasien sehingga kepatuhan pengobatan menjadi lebih baik dan dapat menunjang status tekanan darah pasien menjadi lebih terkontrol. Kelemahan dari penelitian ini adalah ketercapaian tekanan darah tidak mempertimbangkan kondisi klinis pasien dan nilai tekanan darah hanya diambil pada waktu penelitian sehingga belum dapat mengetahui nilai tekanan darah rata-rata pasien.

4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, tingkat kepatuhan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta mempunyai tingkat kepatuhan pengobatan sedang. Dari analisis statistik diperoleh hasil bahwa lama menderita $p=0,029$ (*OR* 0,375), tekanan darah $p=0,007$ (0,243), dan pengetahuan $p=0,005$ (*OR* 0,273) mempengaruhi secara signifikan terhadap kepatuhan pengobatan pasien hipertensi di Puskesmas Kotagede II Yogyakarta.

Ucapan terimakasih

Terima kasih kepada responden dan seluruh staff Puskesmas Kotagede II Yogyakarta yang telah memberi izin kepada peneliti untuk melaksanakan penelitian dan bersedia membantu peneliti dalam pengambilan data penelitian.

Daftar pustaka

- Akri N. T., Nurmainah N., & Andrie M. (2022). Analisis Kepatuhan Penggunaan Obat Antihipertensi Pasien Hipertensi Rawat Jalan Usia Geriatri Terhadap Tekanan Darah. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(2), 437–446. <http://ejournal.ung.ac.id/index.php/jsscr>
- Alfian R., & Putra P. M. A. (2017). Uji Validitas dan Reliabilitas Kuesioner Medication Adherence Report Scale (MARS) terhadap Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 2(2), 176–183.
- Aliyah N., & Damayanti R. (2022). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kepatuhan Minum Obat Pasien Hipertensi di Primary Health Care Negara Berkembang: Systematic Review. *Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 7(5), 1–22. <https://jurnal.syntaxliterate.co.id/index.php/syntax->

- [literate/article/view/6999/4359%0Ahttps://jurnal.syntaxliterate.co.id/index.php/syntax-literate/article/view/6999](https://jurnal.syntaxliterate.co.id/index.php/syntax-literate/article/view/6999)
- Apsari D. P., Putra I. G. N. M. S. W., & Maharjana I. B. N. (2021). Hubungan Dukungan Keluarga Dan Peran Tenaga Kefarmasian Terhadap Kepatuhan Minum Obat Antihipertensi. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1), 19–26. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v7i1.1499>
- Azizah L. W. N., & Kristinawati B. (2023). Hubungan Dukungan Keluarga dan Kepatuhan Pengobatan dengan Status Tekanan Darah pada Penderita Hipertensi. *Hijp: Health Information Jurnal Penelitian*, 15(884), 1–11.
- Basuki P. P., Sunaryo & Cahyo H. T. (2022). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Kepatuhan Berobat Pasien Penderita Hipertensi Lansia di Puskesmas Sleman. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 15(2), 93–98.
- Bisnu M. I. K. H., Kepel B. J., & Mulyadi. (2017). Hubungan Dukungan Keluarga dengan Derajat Hipertensi pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Ranomuut Kota Manado. *Jurnal Keperawatan UNSRAT*, 5(1), 1–9.
- Dhrik M., Prasetya A. A. N. P. R., & Ratnasari P. M. D. (2023). Analisis Hubungan Pengetahuan terkait Hipertensi dengan Kepatuhan Minum Obat dan Kontrol Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 70–77. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i1.5470>
- Dilianty O. M., Sianturi S. R., & Marlina P. W. N. (2019). Peningkatan Kepatuhan Berobat Melalui Edukasi Bagi Penderita Hipertensi Di Kabupaten Flores Timur. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan*, 15(2), 55–63. <https://doi.org/10.26753/jikk.v15i2.305>
- Dipiro J. T., Talbert R. L., Yee G. C., Matzke G. R., Wells B. G., & Posey L. M. (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (11th ed.). McGraw Hill.
- Edi I. G. M. S. (2015). Faktor Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Pasien Pada Pengobatan: Telaah Sistematis. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 1(1), 1–8.
- Ernawati I., Fandinata S. S., & Permatasari S. N. (2020). Translation and Validation of The Indonesian Version of The Hypertension Knowledge-Level Scale. *Journal of Medical Sciences*, 8(E), 630–637. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2020.5152>
- Hapsari D. I., & Kartiana U. Y. (2022). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Penderita Hipertensi Pada Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas Sepauk Tahun 2021. *Jurnal Mahasiswa Dan Peneliti Kesehatan*, 9(2), 151–164. <https://doi.org/10.29406/jjum.v9i2.4797>
- Harahap D. A., Aprilla N., & Muliati O. (2019). Hubungan Pengetahuan Penderita Hipertensi Tentang Hipertensi Dengan Kepatuhan Minum Obat Antihipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Kampa Tahun 2019. *Jurnal Ners*, 3(2), 97–102. <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners>
- Harijanto W., Rudijanto A., & Alamsyah N, A. (2015). Pengaruh Konseling Motivational Interviewing terhadap Kepatuhan Minum Obat Penderita Hipertensi. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(4), 345–353.
- Ihwatun S., Ginandjar P., Saraswati L. D., & Udiyono, A. (2020). Faktor-faktor Yang Berhubungan dengan Kepatuhan Pengobatan pada Penderita Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Pudakpayung Kota Semarang Tahun 2019. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(3), 352–359. <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jkm>
- Indriana N., Swandari M. T. K., & Pertiwi Y. (2020). Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Hipertensi di Rumah Sakit X Cilacap. *Jurnal Ilmiah JOPHUS: Journal Of Pharmacy UMUS*, 2(1), 1–10.
- Jankowska-Polańska B., Uchmanowicz I., Dudek K., & Mazur G. (2016). Relationship Between Patients' Knowledge and Medication Adherence Among Patients With Hypertension. *Patient Preference and Adherence*, 10, 2437–2447. <https://doi.org/10.2147/PPA.S117269>
- JNC 8. (2014). *Guidelines for the Management of Hypertension in Adults*. American Family Physician.

<http://www.aafp.org/afp/2014/1001/p503.html>

- Juniarti B., Setyani F. A. R., & Amigo T. A. E. (2023). Tingkat Pengetahuan Dengan Kepatuhan Minum Obat Pada Penderita Hipertensi. *Cendekia Medika: Jurnal Stikes Al-Ma'arif Baturaja*, 8(1), 43–53. <https://doi.org/10.52235/cendekiamedika.v8i1.205>
- Katadi S., Andayani T. M., & Endarti D. (2019). Hubungan Kepatuhan Pengobatan dengan Outcome Klinik dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 9(1), 19–26.
- Kemendes RI. (2019). *Buku Pedoman Manajemen Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular.
- Kusumawaty J., Hidayat N., & Ginanjar E. (2016). Hubungan Jenis Kelamin Dengan Intensitas Hipertensi Pada Lansia Di Wilayah Kerja Puskesmas Lakbok Kabupaten Ciamis. *Jurnal Mutiara Medika*, 16(2), 46–51.
- Latipah A., Murtiswi L., & Adiningsih R. (2022). Evaluasi Kepatuhan Penggunaan Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. *Jurnal Kesehatan Kartika*, 17(2), 86–94.
- Mangendai Y., Rompas S., & Hamel R. (2017). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Berobat Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas Ranotana Weru. *Jurnal Keperawatan UNSRAT*, 5(1), 1–8.
- Martini N. S., Maria I., & Mawaddah N. S. (2019). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Kepatuhan Diet Hipertensi Di Puskesmas Astambul. *Jurnal Keperawatan Suaka Insan (Jksi)*, 4(2), 114–119. <https://doi.org/10.51143/jksi.v4i2.189>
- Mutmainah N., Al Ayubi M., & Widagdo A. (2020). Kepatuhan dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit di Jawa Tengah. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 165–173. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v17i2.12281>
- Natasia A., Suprpti S., & Trilestari. (2022). Gambaran Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Di Puskesmas Kotagede II Bulan November-Desember 2020. *INPHARNMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 6(2), 82–90. <https://doi.org/10.21927/inpharnmed.v6i2.2595>
- PERHI. (2019). *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019*. Indonesian Society of Hypertension.
- Prihatin K., Fatmawati B. R., & Suprayitna M. (2020). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Berobat Penderita Hipertensi. *Jurnal Ilmiah STIKES Yarsi Mataram*, 10(2), 7–16. <https://doi.org/10.57267/jisym.v10i2.64>
- Rahmawati D., & Solikhah S. (2023). Hubungan Tingkat Depresi dan Kualitas Hidup Yang Diukur Menggunakan HRQoL Pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Mantrijeron, Yogyakarta. *Jurnal Cakrawala Promkes*, 5(1), 26–35. <https://doi.org/10.12928/promkes.v5i1.6670>
- Rasajati Q. P., Raharjo B. B., & Ningrum D. N. A. (2015). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Pengobatan Pada Penderita Hipertensi Di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Kota Semarang. *Unnes Journal of Public Health*, 4(3), 16–23.
- Riani D. A., & Putri L. R. (2023). Gambaran Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Hipertensi Dewasa Di Puskesmas Kabupaten Sleman dan Kota Yogyakarta. *Jurnal Penelitian Multidisiplin*, 310–320.
- Sidabutar Y., Nababan D., Sembiring R., Hakim L., & Sitorus M. E. J. (2022). Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Berobat Penderita Hipertensi Rawat Jalan Usia Produktif Pada Masa Pandemi Covid 19 Di Puskesmas Paranginan. *Prepotif Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 6(3), 2399–2410. <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/prepotif/article/view/6969>
- Suciana F., Agustina N. W., & Zakiatul M. (2020). Korelasi Lama Menderita Hipertensi Dengan Tingkat Kecemasan Penderita Hipertensi. *Jurnal Keperawatan Dan Kesehatan Masyarakat Cendekia Utama*, 9(2), 146–155. <https://doi.org/10.31596/jcu.v9i2.595>
- Triono A., & Hikmawati I. (2020). Pengaruh Dukungan Keluarga terhadap Perilaku Pengendalian Tekanan Darah pada Penderita Hipertensi Lansia di Puskesmas Sumbang 1. *Jurnal Keperawatan*

Muhammadiyah, 7(3), 7-20. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/IKM/article/view/5061>

Wibrata D. A., Fadilah N., Wijayanti D., & Kholifah S. N. (2023). Persepsi Tentang Faktor Yang Mempengaruhi Perilaku Kepatuhan pada Klien Hipertensi. *Jl-KES (Jurnal Ilmu Kesehatan)*, 6(2), 135-140. <https://doi.org/10.33006/jikes.v6i2.529>

Yasin D. D. F., & Chaerani E. (2022). Regimen Terapeutik sebagai Prediktor Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Hipertensi. *Journal of Nursing Care and Biomolecular*, 7(1), 105-110. <https://doi.org/10.32700/jnc.v7i1.263>

Yusvita F., Handayani P., & Amaliah. (2022). Hubungan Kadar Kolesterol Dengan Tekanan Darah Pada Pekerja Di PT.X Tahun 2020. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 10(1), 8-15.



Depiction of parenteral nutrition in intensive care unit patients in one of the hospitals in Tasikmalaya City

Gambaran nutrisi parenteral pada pasien *intensive care unit* di salah satu rumah sakit di Kota Tasikmalaya

Erma Nur Alpiana¹, Ilham Alifiar^{2*}, Fajar Setiawan³

^{1,3}Prodi S1 Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

²Prodi Pendidikan Profesi Apoteker STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

*Corresponding author : ilhamalifiar@stikes-bth.ac.id

Abstract

Background: Nutrition refers to the intake of food that is beneficial for maintaining good health. Parenteral nutrition refers to the intravenous administration of substances such as carbohydrates, proteins, lipids, and electrolytes. Attaining optimal nutrition relies on exact utilization, while imprecise utilization leads to malnutrition.

Objective: This study was conducted to evaluate the administration of parenteral nutrition in patients who were hospitalized in ICU of X Hospital in Tasikmalaya city and to know the relationship between the accuracy of parenteral nutrition and the factors that affect it.

Method: This study is an observational one, employing a cross-sectional research design and prospectively collecting data. Data was gathered between the months of February and April in the year 2020. The acquired data is subsequently examined with SPSS, specifically employing the *Chi-square* test.

Results: The research included a total of 23 patients who satisfied the specified criteria. These patients varied in terms of age, duration of care, nutrient intake, clinical symptoms, drug usage, and nutritional state upon admission to the ICU. The parenteral nutrition administered to patients includes Kabiven, Aminofluid, KA-EN 3B, D5%, D10%, and Hydromal. Out of the entire number of patients, only 2 achieved the required daily amount of total parenteral nutrition during therapy, whereas 21 patients fell short of meeting the minimal criterion of total daily parenteral nutrition.

Conclusion: The study data reveals that certain patients have fulfilled the criteria for minimal total nutritional therapy, while others have not met the daily minimum nutritional requirements.

Keywords: ICU, parenteral nutrition, accuracy of parenteral nutrition

Intisari

Latar belakang: Nutrisi adalah makanan yang berguna bagi kesehatan. Nutrisi parenteral adalah zat makro maupun mikro yang dibutuhkan tubuh namun diberikan secara intravena. Nutrisi yang tepat akan membantu proses penyembuhan pasien, dan sebaliknya nutrisi yang kurang optimal dapat menghambat proses penyembuhan pasien.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pemberian nutrisi parenteral pada pasien yang di rawat di ruang ICU salah satu rumah sakit di Kota Tasikmalaya.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain penelitian yang digunakan adalah *cross-sectional* dan pengambilan data dilakukan secara prospektif. Sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien yang dirawat di ICU yang diambil menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data dikumpulkan mulai Februari sampai April tahun 2020. Data yang didapatkan kemudian dianalisis menggunakan SPSS yaitu uji *Chi-square*.

Hasil: Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 23 pasien dengan berbagai macam usia, lama rawat, asupan nutrisi, manifestasi klinis, pemberian obat dan status nutrisi saat masuk ICU. Nutrisi parenteral yang digunakan pada pasien yaitu Kabiven®, Aminofluid, KA-EN 3B, D5%, D10% dan Hydromal. Sebanyak 2 pasien memenuhi standar minimal nutrisi parenteral total harian selama dirawat, dan 21 pasien belum memenuhi standar minimal jumlah nutrisi parenteral total hariannya.

Kesimpulan: Pemberian nutrisi parenteral pada pasien ICU RS X kota Tasikmalaya belum tepat dalam memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, karena hanya 2 pasien yang sudah memenuhi syarat minimal terapi nutrisi total, namun terdapat 21 pasien yang masih belum memenuhi standar minimal nutrisi yang harus dipenuhi setiap hari sedangkan hasil uji statistik dengan menggunakan *Chi-Square* diperoleh hasil yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara data demografi pasien dengan ketepatan pemberian nutrisi parenteral.

Kata kunci: ICU, nutrisi parenteral, ketepatan pemberian nutrisi parenteral

1. Pendahuluan

Nutrisi adalah makanan yang berguna bagi kesehatan. Komposisi makanan terdiri dari berbagai macam nutrien yang mempunyai efek metabolik yang spesifik dalam tubuh manusia dan berguna bagi kesehatan (Sjarif *et al.*, 2011). Pemberian nutrisi harus dalam level yang optimal agar tidak terjadi malnutrisi. Nutrisi parenteral adalah terapi nutrisi kompleks yang diterapkan dalam berbagai rangkaian perawatan kesehatan yang diberikan melalui kateter intravena apabila pemberian secara oral tidak memadai.

Berbagai penelitian mengenai malnutrisi di beberapa rumah sakit telah banyak dilakukan salah satunya di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta. Status gizi pasien yang kurang baik berpengaruh terhadap kondisi pasien, terutama pada pasien bedah dimana lama rawat bisa memanjang sampai 7 hari (Susetyowati *et al.*, 2010). Sebanyak 66% pasien yang dirawat di ICU dalam 3 hari pertama berisiko malnutrisi, meskipun sebagian besar pasien tersebut mempunyai berat badan normal (Khairuddin & Murbawani, 2018). Saat pasien kritis masuk ke ruang ICU, status nutrisinya kemungkinan sudah dalam keadaan malnutrisi atau berisiko malnutrisi. Pasien *pasca* operasi memiliki risiko terkena infeksi *pasca* bedah 2-3 kali lipat dibandingkan pasien *pasca* operasi yang tidak mengalami malnutrisi (Subagio *et al.*, 2016).

Pengembangan mengenai penggunaan nutrisi yang tepat di rumah sakit harus terus dilakukan terutama pada pasien-pasien kritis. Gangguan nutrisi sangat erat kaitannya dengan peningkatan metabolisme dan katabolisme. Gangguan nutrisi akan menyebabkan peningkatan resiko infeksi karena dapat mempengaruhi sistem imunitas tubuh, memperpanjang lama rawat pasien karena penyembuhan luka yang lama sehingga dapat meningkatkan biaya perawatan pasien (Hayati *et al.*, 2016).

Data mengenai ketepatan dalam kebutuhan pasien yang dirawat di ruang ICU masih terbatas sehingga peneliti merasa perlu untuk melakukan penelitian untuk melihat ketepatan pemberian nutrisi parenteral dan hubungannya dengan berbagai kelompok demografi pasien serta mengevaluasi pemberian nutrisi parenteral pada pasien ICU di salah satu RS di Kota Tasikmalaya.

2. Metode

2.1 Populasi dan sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang dirawat di ruang ICU salah satu rumah sakit di kota Tasikmalaya. Sampel dalam penelitian ini diambil menggunakan teknik *consecutive sampling* selama 3 bulan.

2.2 Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien yang dirawat di ruang ICU salah satu rumah sakit di kota Tasikmalaya yang bersedia untuk mengikuti penelitian ini setelah dilakukan persetujuan setelah penjelasan (PSP) atau *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien yang mengundurkan diri saat penelitian sedang berlangsung.

2.3 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan dari Februari sampai bulan April tahun 2020 di ruang ICU salah satu Rumah Sakit di Kota Tasikmalaya.

2.4 Deskripsi penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *observational* yang termasuk kedalam penelitian deskriptif *cross-sectional* dan pengambilan datanya dilakukan dengan cara prospektif. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan POLTEKKES KEMENKES Bandung dengan No.10/KEPK/EC/IV/2020.

2.5 Pengolahan data dan analisis data

2.5.1 Demografi pasien

Pengumpulan data mengenai status nutrisi pasien tersebut kemudian dijabarkan dalam bentuk demografi pasien yang meliputi jenis kelamin, usia, lama perawatan, manifestasi klinis, jenis nutrisi, pemberian obat, status nutrisi pasien saat masuk ICU, serta profil penggunaan obat yang digunakan untuk terapi nutrisi parenteral.

2.5.2 Evaluasi dan mengkaji pemberian nutrisi parenteral

Evaluasi pemberian nutrisi parenteral dilakukan dengan cara menghitung kebutuhan nutrisi pasien. Jika diperlukan peningkatan cadangan energi, maka ditambahkan 400-1000 kkal/hari. Jika kondisi sebaliknya, maka energi dikurangi 400-1000 kkal/hari. Dalam hal ini, penting untuk mempertimbangkan BBI (berat badan ideal) pasien. Perhitungan kebutuhan energi pasien adalah sebagai berikut (Fajar, 2019):

- a) Perhitungan perkiraan tinggi badan dengan PU (panjang ulna):

$$\text{Laki-laki} = 97,252 + (2,645 \times \text{ulna})$$

$$\text{Wanita} = 68,777 + (3,536 \times \text{ulna})$$

- b) Perhitungan perkiraan berat badan menurut LILA (lingkar lengan atas)

$$BB = \frac{\text{LILA yang diukur}}{\text{LILA standar Cerra}} \times (TB - 100)$$

Keterangan:

LILA Pria : 29

LILA Perempuan : 28,5

- c) Perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *body mass index* (BMI) pasien menggunakan persamaan:

$$IMT = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan (M)}^2}$$

- d) Perhitungan BBI (>10 tahun) menggunakan rumus Brocca:

$$BBI = (TB - 100) - 10\% (TB-100)$$

Keterangan: Jika TB pria <160cm dan TB wanita <150cm, tidak perlu dikurangi 10%.

- e) Kebutuhan energi

- a) Perhitungan BMR menggunakan rumus Harist Benedict:

$$\text{BMR Laki-laki} = 66 + (13,7 \times BB) + (5 \times TB) - (6,8 \times \text{usia})$$

$$\text{BMR Wanita} = 655 + (9,6 \times BB) + (1,8 \times TB) - (4,7 \times \text{Usia})$$

- b) Faktor stres

- c) Faktor aktivitas

- d) Jumlah kebutuhan energi

Energi = BMR x faktor stres x faktor aktivitas + peningkatan/penurunan cadangan energi (jika diperlukan)

- e) Jumlah kebutuhan protein (10-15%)

$$\text{Protein} = \frac{\text{jumlah energi} \times 15\%}{4,1}$$

- f) Jumlah kebutuhan karbohidrat (60-75%)

$$\text{Karbohidrat} = \frac{\text{jumlah energi} \times 60\%}{4,1}$$

- g) Jumlah kebutuhan lemak (10-25%)

$$\text{Lemak} = \frac{\text{jumlah energi} \times 25\%}{9,3}$$

2.5.3 Analisis data

Data yang didapatkan diolah menggunakan SPSS untuk mengetahui adanya hubungan antara masing-masing kelompok demografi dengan ketepatan pemberian nutrisi parenteral menggunakan uji *Chi-square*. Data dinyatakan dalam persentase sedangkan data hasil wawancara dianalisis secara kualitatif.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Deskripsi demografi

Penelitian dilakukan pada pasien yang dirawat diruang ICU RS X Kota Tasikmalaya. Dari data yang didapatkan, jumlah pasien yang mengikuti penelitian dan memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 23 orang dengan hasil seperti tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Deskripsi demografi

Variabel	Kategori	Σ	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	11	47,80
	Perempuan	12	52,20
Usia	Anak-anak (5-11 Tahun)	1	4,34
	Remaja (12-22 Tahun)	1	4,34
	Dewasa (23-45 Tahun)	8	34,80
	Paruh baya (46-55 Tahun)	6	26,10
	Lansia (>56 Tahun)	7	30,40
Manifestasi klinis	Pasca operasi	11	47,80
	DHF/DBD	1	4,30
	Syok sepsis	2	8,70
	Jantung	5	21,70
	Gangguan otak	2	8,70
	Diabetes	2	8,70
Lama rawat	1-3 Hari	14	60,90
	4-7 Hari	8	34,80
	>7 Hari	1	4,30
Jenis nutrisi	Makro	22	95,70
	Mikro	1	4,30
Status awal nutrisi pasien	< 18,5 Kurus/Kurang	3	13
	18,5 – 24,9 Normal	12	52,20
	25,0 – 27,0 Overweight	6	26,10
	> 27 Obesitas	2	8,70
Pemberian obat	Kombinasi	19	82,60
	Tunggal	4	17,40

Berdasarkan data pada Tabel 1, didapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin perempuan memiliki persentase yang tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hakikatnya perempuan lebih cenderung untuk melakukan tugas-tugas dalam rumah tangga dan berperan sebagai ibu yang berkontribusi dalam segala hal. Banyaknya kegiatan tersebut membuat kebanyakan perempuan tidak memperhatikan kondisi tubuhnya sendiri sehingga timbul berbagai penyakit (Dewi *et al.*, 2013).

Berdasarkan usia, pasien yang banyak menggunakan nutrisi parenteral di ICU umumnya berusia 23-45 tahun dan pasien lansia (>56 tahun). Pada usia 23-45 tahun merupakan masa pencarian kemandirian dan masa reproduktif, yaitu masa yang penuh dengan masalah dan ketegangan emosional serta penyesuaian diri pada pola hidup yang baru yang menyebabkan mereka kurang memperhatikan kesehatan tubuhnya sehingga timbul berbagai macam penyakit. Faktor penyebab usia >56 tahun memiliki hasil rawat memburuk adalah faktor fisiologis yang lebih rendah atau menurun seiring bertambahnya usia. Semakin lanjut usia, kemampuan tubuh untuk mempertahankan homeostasis semakin menurun (Vera *et al.*, 2011).

Pasien *pasca* operasi merupakan pasien terbanyak yang di rawat di ICU dengan pemberian nutrisi parenteral. Operasi atau pembedahan sendiri seringkali membutuhkan

penyayatan, pembukaan organ tubuh tertentu sehingga membutuhkan nutrisi lebih tinggi daripada pasien lain. Kondisi kurang nutrisi dapat menghambat penyembuhan luka operasi, penurunan daya tahan tubuh (imunokompetens), penurunan fungsi otot jantung, dan respiratori (Susetyowati *et al.*, 2010).

Lama rawat pasien ICU paling banyak 1-3 hari dengan jumlah 14 orang. Lama perawatan adalah periode lama pasien dirawat di rumah sakit (dalam hari), dihitung mulai dari pasien masuk rumah sakit sampai pasien pulang dari rumah sakit. Lama perawatan pasien di ICU tergantung pada kondisi klinis pasien. Faktor yang mempengaruhi lama pasien dirawat diantaranya adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, keparahan penyakit, diagnosis, tingkat kepuasan pasien, dan status pembayaran (Dewanti *et al.*, 2014).

Secara garis besar, nutrisi terdiri atas dua golongan yaitu makronutrien seperti karbohidrat, protein dan lemak yang digunakan karena dibutuhkan dalam jumlah besar (dalam hitungan g/hari) dan mikronutrien seperti elektrolit, vitamin dan mineral yang dibutuhkan dalam jumlah kecil (dalam hitungan miligram atau µg/hari). Makronutrien merupakan zat utama yang berfungsi sebagai sumber energi bagi tubuh sedangkan metabolisme makronutrien akan memproduksi energi (Aslam *et al.*, 2003).

Berdasarkan status nutrisi awal menunjukkan pasien dengan status gizi normal merupakan pasien dengan persentase tertinggi. Penilaian status nutrisi merupakan penilaian rutin pada awal pasien dirawat. Semua pasien harus dilakukan penilaian status nutrisi untuk menentukan malnutrisi atau tidaknya setelah pasien dirawat. Setelah penilaian, dukungan nutrisi harus dibuat dengan melihat kondisi klinis masing- masing pasien (Ashra & Rina, 2017).

Hampir semua pasien ICU diberikan terapi nutrisi secara kombinasi, oleh sebab itu terapi nutrisi pada pasien ICU sebaiknya dikombinasikan antara kebutuhan makronutrien dan mikronutrien untuk mempercepat penyembuhan dan memperpendek lama rawat pasien di ICU (Setianingsih & Anna, 2014).

3.2 Profil penggunaan obat pasien ICU

Tabel 2. Profil obat

Nutrisi parenteral	Jumlah	Persentase (%)
Kabiven®	6	26,1
Aminofluid	4	17,4
KAEN 3B	2	8,7
D5%	7	30,43
D10%	3	13
Hydromal	1	4,34
Total	23	100

Nutrisi parenteral yang diberikan pada pasien ICU pada periode bulan Februari sampai dengan April adalah Kabiven®, Aminofluid, KA-EN 3B, *Dextrose* 5% dan 10 % dan Hydromal. Pada

Tabel 2, obat yang paling banyak digunakan adalah *Dextrose* 5% dan Kabiven®. Nutrisi parenteral digunakan untuk menyuplai berbagai nutrisi kedalam tubuh yang diberikan secara parenteral ketika nutrisi oral atau enteral tidak mencukupi atau tidak memungkinkan.

Pasien yang di rawat di ruang ICU biasanya diberikan *dextrose* 5% (D5%) atau *dextrose* 10% (D10%). Senyawa D5% mengandung glukosa anhidrat 50 gram, osmolaritas 278 mOsm dan memiliki kandungan energi 200 kkal sedangkan D10% mengandung glukosa 100 g, osmolaritas 556 mOsm dan kandungan energi 400 kkal. Aminofluid mengandung glukosa 75 g, total *free amino acid* 30 g, total nitrogen 4,7 g, asam amino esensial dan non esensial 1,44 g, *branched-chain amino acid* 30% (w/w) dan kandungan energi 420 kkal. Hydromal 1000 mL mengandung Na 130 mEq, Cl 109 mEq, K 4 mEq, Ca 2,7 mEq, laktat 20 mEq, maltosa 50 g, NaCl 6 g, KCl 0,3 g, CaCl 0,2 g, Na laktat 3,1 g, *water for injection* 1000 mL, osmolaritasnya 412 mOsm dan energi sebanyak 220 kkal (Gahart & Nazareno, 2014).

Kabiven® terdiri dari kantung tiga ruang, ruang 1 berisi larutan *dextrose* untuk pengisian ulang cairan dan pasokan kalori. Ruang 2 mengandung larutan asam amino dengan elektrolit, yang terdiri dari esensial dan non esensial. Adapun ruang 3 mengandung intralipid 20% (emulsi suntik lipid 20%) yang digunakan sebagai sumber kalori dan asam lemak esensial. Satu kantung infus Kabiven 1440 mL memiliki kandungan protein 34 g, karbohidrat 97 g dan lemak 51 g (Gahart & Nazareno, 2019). KA-EN 3B memiliki kandungan Na 50 mEq, K 20 mEq, Cl 50 mEq, lactat 20 mEq dan glukosa 27 g sedangkan osmolaritasnya 290 mOsm/L (Rahmawati, 2014).

3.3 Evaluasi pemberian nutrisi parenteral

Tabel 3. Ketepatan pemberian nutrisi parenteral pada pasien ICU

No.	Pasien	Σ Energi yang dibutuhkan	Σ Energi yang diberikan	Keterangan
1	Py12020	3095,4	2200	Kurang
2	Py22020	2151,072	2200	Tepat
3	Px12020	1253,12	2200	Tepat
4	Px22020	5265,975	2200	Kurang
5	Py32020	3105	2460	Kurang
6	Py42020	2792,856	2200	Kurang
7	Px32020	3320,35	2600	Kurang
8	Px42020	1620,3	1400	Kurang
9	Px52020	3086,644	2800	Kurang
10	Px62020	1628,22	1300	Kurang
11	Py52020	938	550	Kurang
12	Py62020	746,2	550	Kurang
13	Px72020	1612,8	900	Kurang
14	Px82020	2423,8	900	Kurang
15	Py72020	1609,7	900	Kurang
16	Py82020	1443,2	900	Kurang
17	Py92020	1141,1	900	Kurang

No.	Pasien	Σ Energi yang dibutuhkan	Σ Energi yang diberikan	Keterangan
18	Py102020	1680,7	900	Kurang
19	Py112020	1621,8	900	Kurang
20	Px92020	2034,1	1800	Kurang
21	Px102020	2279,8	1460	Kurang
22	Py122020	1386,7	1200	Kurang
23	Px112020	1601,8	1000	Kurang

Tabel 4. Hasil analisis statistik

No.	Ketepatan pemberian nutrisi parenteral	<i>p value</i>	<i>Contingency coefficient</i>	<i>Rasio odds</i>
1	Jenis kelamin vs KPNP	1	0,13%	1,1
2	Usia vs KPNP	0,266	0,423%	-
3	Lama perawatan vs KPNP	0,101	0,389%	-
4	Jenis nutrisi vs KPNP	1	0,66%	-
5	Pemberian obat vs KPNP	1	0,140%	-
6	Status nutrisi awal pasien vs KPNP	0,409	0,343%	-

Pada Tabel 3 terlihat bahwa dari 23 pasien yang mendapatkan terapi nutrisi parenteral hanya 2 orang dengan pemberian Kabiven® yang terapi nutrisinya mencukupi (tepat), sedangkan 21 pasien lainnya dengan pemberian Kabiven®, Aminofluid, D5%, D10%, KA-EN 3B dan Hydromal mendapatkan terapi yang kurang dalam memenuhi kebutuhannya. Hasil tersebut didapat setelah dilakukan evaluasi pemberian nutrisi parenteral dengan cara menghitung kebutuhan energi yang dibutuhkan pasien serta menghitung kandungan energi yang diberikan kepada pasien selama pengobatan di ruang ICU. Berdasarkan Tabel 4, hasil uji statistik dengan menggunakan *Chi-square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara data demografi pasien (jenis kelamin, usia, lama perawatan, jenis nutrisi, pemberian obat dan status awal pasien saat masuk ICU) dengan ketepatan pemberian nutrisi parenteral (KPNP) dan setelah dilakukan analisis statistik didapatkan hasil pada semua kelompok demografi tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap ketepatan pemberian nutrisi parenteral karena nilai ($p > 0,05$). Sedikitnya sampel dalam penelitian, sangat berpengaruh terhadap hasil analisis statistik untuk melihat adanya keterkaitan atau adanya suatu hubungan yang signifikan antar variabel. Oleh sebab itu, diperlukan penelitian dengan durasi yang lebih lama serta jumlah subjek penelitian yang lebih banyak.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pemberian nutrisi parenteral pada pasien ICU RS X kota Tasikmalaya belum tepat dalam memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, hasil ini dapat setelah mengevaluasi pemberian nutrisi parenteral yang dilakukan dengan cara menghitung total kebutuhan energi pasien serta total energi yang diberikan sedangkan hasil uji statistik dengan

menggunakan *Chi-square* diperoleh hasil yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara data demografi pasien dengan ketepatan pemberian nutrisi parenteral.

Daftar pustaka

- Ashra F., & Rina. (2017). Perbandingan Penilaian Status Nutrisi Menggunakan MST (Malnutrition Screening Tool) Dan SGA (Subjective Global Assessment) Dalam Menilai Status Nutrisi Terhadap Kejadian Luka Tekan Pada Pasien. *Jurnal Kesehatan Prima Nusantara*, 8(2), 132–140.
- Aslam M., Tan C. K., & Prayitno A. (2003). *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- Dewanti I. P., Nugroho W. I., & Supatmo Y. (2014). Lama Rawat Intensive Care Unit (ICU) Pasien Pasca Operasi Jantung Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 3(1), 105461.
- Dewi D. M. S. K., Wulandari L. P. L., & Karmaya I. N. M. (2013). Kerentanan Perempuan Terhadap Penularan IMS dan HIV: Gambaran Perilaku Seksual Berisiko Di Kota Denpasar. *Public Health and Preventive Medicine Archive*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.15562/phpma.v1i1.152>
- Fajar S. A. (2019). *Handbook CAGI AZURA 'Buku Catatan Ahli Gizi Indonesia* (3rd ed.). Jakarta: PERSAGI (Persatuan Ahli Gizi Indonesia).
- Gahart B. L., & Nazareno A. R. (2014). *Intravenous Medications A Handbook for Nurses and Health Professionals 30th Edition*. California: Elsevier.
- Gahart B. L., & Nazareno A. R. (2019). *Intravenous Medications A Handbook for Nurses and Health Professionals* (35th ed.). California: Elsevier.
- Hayati F., Hariyanto T., & Vita M. (2016). Hubungan Lama Rawat Inap Dengan Status Nutrisi Pada Pasien Yang Dirawat Di Ruang ICU RS Panti Waluya Malang. *Nursing News*, 1(1), 217–225.
- Khairuddin, & Murbawani E. A. (2018). Ketidaksiesuaian Diet pada Pasien di ICU dan Faktot-faktor yang Berhubungan dengannya. *JNGH (Journal of Nutrition and Health)*, 6(2), 74–84. <https://doi.org/10.14710/jnh.6.2.2018.74-84>
- Rahmawati H. (2014). Dampak Terapi Intravena pada Balita Berdasar VIP (*Visual Infusion Phlebitis*) Score. *Jurnal Ners Dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*, 1(2), 160–165. <https://doi.org/10.26699/jnk.v1i2.art.p160-165>
- Setianingsih, & Anna A. (2014). Perbandingan Enteral Dan Parenteral Nutrisi Pada Pasien Kritis: A Literature Review. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*, 1(1), 1–7. <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/psn12012010/article/view/1230>
- Sjarif D. R., Lestari E. D., Mexitalia M., & Nasar S. S. (2011). *Buku Ajar Nutrisi Pediatrik dan Penyakit Metabolik*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Subagio H., Puruhita N., & Kern A. (2016). Problema Malnutrisi di Rumah Sakit. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 3(3), 143–146. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v3i3.225>
- Susetyowati S., Ija M., & Makhmudi A. (2010). Status Gizi Pasien Bedah Mayor Preoperasi Berpengaruh Terhadap Penyembuhan Luka dan Lama Rawat Inap Pascaoperasi di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.22146/ijcn.17608>
- Vera E.E., & Richardo Y. (2011). Karakteristik Pasien Usia Lanjut di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Immanuel Bandung Characteristics of the Elderly Patients at the Intensive Care Unit of Immanuel Hospital in Bandung. *Jkm*, 10(2), 110–119.



The most cost-economist used of antibiotics in COVID-19 patients: cost-minimization analysis study in hospital

Yusransyah^{1*}, Baha Udin²

¹ Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salsabila Serang, Indonesia

² Program Studi Farmasi Program Magister, Universitas Islam Indonesia, Indonesia

*Corresponding author: yusransyah@iai.id

Abstract

Background: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the cause of COVID-19, a respiratory disease. One of the treatments administered to COVID-19 patients is antibiotics to prevent the occurrence of secondary infections. However, the budget allocation for antibiotic use issued by health facilities constitutes a considerable amount due to the significantly high demand, particularly among COVID-19 patients. This situation calls for pharmacoeconomic studies, such as cost-minimization analysis, for a better understanding and management of the financial implications.

Objective: This study aimed to assess the economic value of antibiotics in a hospital within Tangerang District in 2021.

Method: The method used in this study was non-experimental observation through the retrospective analysis of secondary data, consisting of patient costs and demographic information. The sample was selected based on inclusion and exclusion criteria. Furthermore, the collected data were analyzed using the Kruskal-Wallis test to determine a significant difference between the total cost in each therapy group.

Results: In this study, 30 patients' data met the inclusion and exclusion criteria consisting of 4 groups: ceftriaxone (n=10), cefixime (n=10), ceftazidime (n=7), and cefadroxil (n=3). Based on the calculation of cost-minimization analysis, the total average cost per patient for the ceftriaxone, cefixime, ceftazidime, and cefadroxil groups was 19,853,503 IDR, 13,330,545 IDR, 38,666,056 IDR, and 21,333,330 IDR, respectively.

Conclusion: The results showed that the cefixime group has the most economical value.

Keywords: Antibiotics, cost-minimization analysis, COVID-19, hospital

1. Introduction

The health sector is increasingly becoming a major focus globally due to the first outbreak of COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) in Wuhan, China. This disease is caused by the severe acute respiratory syndrome virus, CoronaVirus-2 (SARS-CoV-2), which is part of the coronavirus type. According to the World Health Organization (WHO), COVID-19 is classified as a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (Julaiha, *et al.* 2023).

COVID-19 has experienced a rapid spread across various countries around the world. As of December 3, 2021, a total of 263,563,622 COVID-19-positive cases and 5,232,562 deaths were recorded. During this period, Indonesia reported 4,257,243 cases. and 143,858 deaths (WHO, 2021). According to a multicentre cross-sectional study conducted in China, 80% of SARS-CoV-2 patients had mild to moderate symptoms similar to those of other viral respiratory infections (Wu *et al.*, 2020).

In the early stages of COVID-19, patients presented with bacterial pneumonia, accompanied by common symptoms such as coughing, fever, and choking sensations (Huang *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020). Additionally, the patients are at risk of developing bacterial co-infection, which often

leads to death. Previous studies have shown that viral and bacterial infections cause an increase in the mortality rate (Guo *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020). According to COVID-19 patient management guidelines, antibiotics play a crucial role in preventing and managing secondary infections (Burhan *et al.*, 2020).

The administration of antibiotics for bacterial infection treatment requires precision, emphasizing the need for accuracy. To ensure effective antibiotic use, several considerations are needed, including cost-effectiveness, efficiency, toxicity, and the ability to minimize resistance (Amin, 2014). A multicentre study conducted in China showed that 58% of COVID-19 patients received antibiotics intravenously (Chen *et al.*, 2020). Similarly, another report found that more than 70% of patients received antibiotics, with 25% receiving single antibiotics and 45% being administered combinations (Chen *et al.*, 2020). The process of administering antibiotics depends on several factors, including early manifestations of COVID-19 similar to community-acquired pneumonia (CAP), secondary bacterial infection, absence of specific antivirals, and high mortality rates (Huttner *et al.*, 2020).

The selection of drug alternatives is significantly diverse, requiring pharmacological knowledge and economic aspects to opt for affordable options with optimal therapeutic outcomes. Cost-minimization analysis (CMA) is an analytical tool for comparing the cost of different health interventions to identify the most cost-effective alternative with similar outcomes. When two or more therapies (type, brand) are equivalent in clinical outcomes, the comparison is only made on intervention cost. According to the principle of economic efficiency, the type or brand of medicine offering the best value by incurring the least cost is considered the preferred option. Pharmacoeconomic studies, particularly cost-minimization analysis on COVID-19 patients, are still limited in referral hospitals for COVID-19 patients in the Tangerang district. Consequently, this study aimed to analyze and minimize the cost associated with antibiotic use in COVID-19 patients in hospital located in the Tangerang district.

2. Method

2.1 Research design, perspective, and sample target

This study used a non-experimental observational method with a cross-sectional design. A pharmacoeconomic analysis was carried out using the cost-minimization analysis method, which focused on comparing two or more groups of interventions to identify the least or most economical group (Arnold, 2021). From a patient perspective, this study considered the cost of the party responsible for the treatment (Kemenkes RI, 2017). Consequently, the direct medical cost covering

various aspects was used for analysis, including consultation, visits, laboratory, radiology, operation, therapy, medication, single-use pharmaceutical supplies, equipment rental, room rental, and service.

The target population in this study included COVID-19 patients hospitalized in one hospital in the district of Tangerang. The data used was obtained from those who met the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria were the characteristics of the subject in the target population and the accessible population (Sastroasmoro, 2018). These included COVID-19 patients receiving single antibiotic therapy, having complete cost data, aged 15-64, and patients declared recovered and allowed to return by a doctor. Meanwhile, the exclusion criteria were characteristics present in subjects who met the inclusion criteria but possessed attributes that could be intrusive or interfering (Patino & Ferreira, 2018). The exclusion criteria were COVID-19 patients receiving combination antibiotic therapy or an overhaul of the type, having incomplete cost data, patients sent home, and those who died. The data used were obtained from inpatients exposed to COVID-19 for the period January-December 2021, consisting of both patients and cost data.

2.2 Data collection

Secondary and retrospective data were collected using a purposive, non-probability sampling method based on pre-determined criteria (Isaac, 2023). Moreover, secondary data are information available before the start of a study and can be analyzed (Unachukwu *et al.*, 2018). Retrospective data were obtained from past times (Talari & Goyal, 2020) and grouped according to antibiotic therapy group, consisting of patient characteristics (gender and age) and cost details.

2.3 Data analysis

2.3.1 Cost Minimization Analysis (CMA)

This study aimed to determine which antibiotic therapy had the lowest cost compared to others using a cost-minimization analysis formula.

$$\text{Total cost} = \text{fixed cost} + \text{variable cost}$$

Fixed cost : hospitals and administrative costs

Variable cost : COVID-19 treatment costs, supportive treatment costs, and medical costs

2.3.2 Data statistics analysis

The collected data were analyzed statistically using SPSS Version 27 to determine significant differences between the two variables. Subsequently, the normality test assesses whether the distribution of the residual value is normal. For parametric methods, it is essential that

the data be distributed normally. However, when the data is not normally distributed, nominal, or ordinal, the method used is non-parametric statistics. In this study, the Kolmogrov-Smirnov test was used to determine normal data distribution ($p < 0.05$). When the normality test results show a normal data distribution, the next test uses a parametric one-way ANOVA test. For nominally distributed data, a non-parametric test is carried out Kruskal-Wallis.

3. Result and discussion

3.1 Sociodemographic of COVID-19 patients

After data collection, 30 samples that met the inclusion and exclusion criteria were obtained. The collected and proposed samples were presented based on characteristics and cost-minimization analysis. The characteristics that were considered included age, gender, and therapeutic groups, as shown in Table 1.

Table 1. Sociodemographic frequency distribution of COVID-19 patients

Characteristics	Frequency	Percentage (%)
Sex		
Male	16	53.3
Female	14	46.7
Total	30	100
Age		
15-24 years	3	10
25-34 years	3	10
35-44 years	5	16.7
45-54 years	11	36.7
55-64 years	8	26.7
Total	30	100
Therapy groups		
Cefadroxil	3	10
Cefixime	10	33.3
Ceftazidime	7	23.3
Ceftriaxone	10	33.3
Total	30	100

Age and gender are the risk factors for COVID-19 and death. In this study, the majority of samples were male, as presented in Table 1, which was consistent with Yusransyah *et al.* (2022), who identified 53% male and 47% female. In some countries, such as Pakistan, the majority of cases of COVID-19 patients consisted of 72% males (Adams, 2020), which was similar to a case report in Canada (Lochlainn *et al.*, 2020; Stall *et al.*, 2020). This showed the potential increase in COVID-19 cases and deaths among male patients in different countries (Villa *et al.*, 2020; Wenham *et al.*, 2020). The male gender is considered a risk factor for COVID-19 due to differences in sexual behavior, ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) differential expression, and sex hormones between males and females (Kelada *et al.*, 2020).

The process of viral infection is significantly influenced by receptor expression and distribution (Zhao *et al.*, 2020). The SARS-CoV-2 virus can be delivered by the ACE-2 receptor (Cao *et al.*, 2020). Therefore, increasing the number of ACE-2 receptor expressions can increase the chances of SARS-CoV-2 virus pathogenesis. Among male patients, the number of ACE-2 gene expressions is higher compared to females, thereby increasing the infection risk (Zhao *et al.*, 2020).

Age is also a risk factor for COVID-19, with the majority of samples in this study being 45-64 years old. According to Yusransyah *et al.* (2022), the majority of samples were 51-64 years old, followed by 40-50 years old. According to Meister *et al.* (2022) analysis of Estonia, the majority of the samples were between the ages of 30-39 and 40-49. This showed that the incidence of COVID-19 is prevalent in the age range of 30-64 years.

The National Vital Statistics System (NVSS) stated that when compared to the ages of 18-29 years old, the risk of death in the 50-64 year age group is 25 times higher, 140 times higher than 65-74 years, and 340 times greater than those above 85 years (CDC, 2023). The risk of increased severity in COVID-19 patients can occur at all ages based on primary health conditions and patients over 50 (Ahmad *et al.*, 2023).

3.2 Cost

The samples in this study were patients hospitalized in inpatient 4-bedded and 6-bedded rooms. The pharmacoeconomic perspective used was the patient, and the cost data for purchase was the direct medical cost. The entire cost of all samples was covered by the Indonesian government through the Health Insurance Organizing Agency program (BPJS Kesehatan).

The normality test results for cost data referred to a p-value of 0.004, showing that the data were not distributed normally. Therefore, the next statistical test used a non-parametric test, the Kruskal-Wallis test, to identify significant or non-average differences in total direct medical cost per patient between antibiotic therapy groups. Table 2 shows details of the direct medical cost of each therapeutic group in this study.

Table 2. Average direct medical cost data

Cost type	Cefadroxil (IDR)	Cefixime (IDR)	Ceftazidime (IDR)	Ceftriaxone (IDR)
Consultations and visits cost	1,198,333	1,874,500	3,277,857	1,792,500
Laboratory	420,397	1,770,801	3,044,359	1,863,026
Radiology cost	108,000	138,600	120,857	467,000
Treatment and therapy cost	966,678	1,623,698	4,291,465	2,202,064
Medicine cost	492,061	2,422,740	8,860,457	3,831,159
Single use pharmaceutical cost	7,744,860	3,539,206	12,603,918	6,641,793
Rent tools cost	21,333	185,500	1,544,167	974,466
Service and other cost	165,000	351,000	855,000	504,350

Cost type	Cefadroxil (IDR)	Cefixime (IDR)	Ceftazidime (IDR)	Ceftriaxone (IDR)
Rent room cost	1,216,667	1,424,500	4,288,571	1,913,500
Cost-minimization analysis	21,333,330	13,330,545	38,666,056	19,853,503

Consultation costs and visits are high in the ceftazidime group and low in the cefadroxil group. The laboratory cost for the cefadroxil group was the lowest nominal cost, while ceftazidime had the highest. The nominal radiological cost was highest in the ceftriaxone group, and the lowest was found in the cefadroxil group. Operation and therapy costs in the cefadroxil group were the lowest nominal operation and treatment costs. Furthermore, operation and therapy costs in the ceftazidime group represent the highest nominal costs. The cost of medical expenditure was high in the ceftazidime group, and the lowest was found in the cefixime group. The nominal service and other costs were highest in the ceftazidime group, while they were lowest for the cefadroxil group. The highest cost of renting a large device was in the ceftazidime group, and the lowest cost was found in the cefadroxil. The nominal rental cost of the room was highest in the ceftazidime group, while the lowest was cefadroxil.

The cost of using the drug included antibiotics and other drugs. The ceftazidime group had the highest cost, while cefadroxil in the therapeutic group had the lowest cost of medication, as presented in Table 2. The cost of antibiotics in cefadroxil, cefixime, ceftazidime, and ceftriaxone is 679 IDR/tablet, 495 IDR/tablet, 13,632 IDR per ampoule, and 3,514 IDR/ampoule, respectively.

After performing calculations using the cost-minimization analysis formula, the average value of the total cost per patient in each group was obtained. The statistical results of the Kruskal-Wallis test showed a significance of 0.011, or less than 0.05, indicating a significant difference in the total average cost in each therapeutic group. However, the values obtained were influenced by differences in sample size, the patient's severity, and the length of stay.

This study used pharmacoeconomic methods, namely cost-minimization analysis, to compare two or more total costs of health interventions with the same outcomes. The four groups of antibiotic therapy are given to COVID-19 patients with similar health outcomes, namely preventing and/or curing secondary infections that may occur when hospitalized. Based on distribution, the cefixime and ceftriaxone groups had 10 samples, the ceftazidime group consisted of 7, and the cefadroxil group comprised 3.

In this study, the cost-minimization analysis formula summarizes total treatment, focusing on direct medical costs. Details of direct medical expenses consist of nine-unit costs, including consultation, visits, laboratory, radiology, operation, therapy, medication use, medical equipment usage, equipment rental, service, room rent, and other charges. Based on cost details of each group,

the cost unit with the highest nominal value in all therapeutic groups was medical supplies. In terms of cost of drug use, the cefadroxil group had the lowest, while ceftazidime had the highest. According to the price of antibiotics in each group, ceftazidime had the highest, while cefixime had the lowest. Based on the concept of cost-minimization analysis, the therapeutic group was the most economical, with the lowest average total cost per patient. Therefore, cefixime was the most economical therapeutic group because it had the lowest nominal average patient total cost compared to other antibiotic therapies. The difference in the quantity of samples and locations had an impact on the results. The difference in the quantity of samples and locations had an impact on the results.

4. Conclusion

In conclusion, this study explored the use of four antibiotic therapies for treating COVID-19 patients in a hospital in the district of Tangerang, including cefixime, ceftazidime, ceftriaxone, and cefadroxil. Based on calculations using the cost-minimization analysis formula, the cefixime group was the most economical therapeutic group compared to others.

References

- Adams R. B. (2020). Gender Equality in Work and COVID-19 Deaths. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3601651>
- Ahmad F. B., Cisewski J. A., Xu, J., & Anderson, R. N. (2023). Provisional Mortality Data — United States, 2022. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(18), 488–492. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7218a3>
- Amin L. D. (2014). Pemilihan Antibiotik yang Rasional. *Medicinus*, 27(3), 40–45.
- Arnold R. J. G. (2021). *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice* (Second). CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, LLC.
- Burhan E., Susanto A. D., Nasution S. A., Ginanjar E., Pitoyo C. W., Susilo A., Firdaus I., Santoso A., Juzar D. A., Arif S. K., Wulung N. G. H. L., Damayanti T., Wiyono W. H., Prasenhadi Afiatin, Wahyudi E. R., Tarigan T. J. E., Hidayat R., Muchtar F., & IDAI, T. C.-19. (2020). Protokol Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi Covid-19. *Protokol Tatalaksana Covid-19*, 4.
- Cao Y., Li L., Feng Z., Wan S., Huang P., Sun X., Wen F., Huang X., Ning G., & Wang, W. (2020). Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*, 6(1), 4–7. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
- CDC. (2023). *Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19. May 2021*, 1–22. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., & Zhang L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507–513.
- Guo L., Wei D., Zhang X., Wu Y., Li Q., Zhou M., & Qu, J. (2019). Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1–

10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02752>
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao, B. (2020). Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huttner B. D., Catho G., Pulcini C., & Schouten, J. (2020). COVID-19: Don't Neglect Antimicrobial Stewardship Principles!. *Clinical Microbiology and Infection Journal*, 26(2020), 808–810.
- Isaac E. (2023). Convenience and Purposive Sampling Techniques: Are they the Same? *International Journal of Innovative Social & Science Education Research* , 11(1), 1–7. www.seahipaj.org
- Julaiha S., Khoirunnisa A., & Indriyani D. M. (2023). The Profile of Treatment Management For Patients C Onfirmed Positive For Covid-19 In The City Of Bandar Lampung. *Jurnal Analis Farmasi*, 8(1), 1–13.
- Kelada M., Anto A., Dave K., & Saleh S. N. (2020). The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus*, 12(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.10114>
- Kemendes RI. (2017). *Buku Panduan Penilaian Teknologi Kesehatan Efektivitas Klinis*. p 1-44.
- Lochlainn M. N., Lee K. A., Sudre C. H., Varsavsky T., Cardoso M. J., Menni C., Bowyer R. C. E., Nguyen L. H., Drew D. A., Ganesh S., du Cadet, J. L., Visconti, A., Freidin, M. B., Modat, M., Graham, M. S., Pujol, J. C., Murray, B., Moustafa, J. S. E., Zhang, X., Davies, R., Falchi, M., Wolf, J., Spector, T. D., Chan, A. T., Ourselin, S., Steves, C. J., & on behalf of the COPE Consortium. (2020). Key Predictors of Attending Hospital With COVID19: An Association Study From The COVID Symptom Tracker App. *Science Advance*, 7, 1-7.
- Meister T., Pisarev H., Kolde R., Kalda R., Suija K., Milani L., Karo-Astover L., Piirsoo M., & Uuskula A. (2022). Clinical Characteristics and Risk Factors For COVID-19 Infection and Disease Severity: A Nationwide Observational Study in Estonia. *PLoS ONE*, 17, 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270192>
- Patino C. M., & Ferreira J. C. (2018). Inclusion and Exclusion Criteria In Research Studies: Definitions and Why They Matter. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44(2), 84. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562018000000088>
- Priyanto D. (2014). *SPSS 22 Pengolah data terpraktis* (1st ed.). Yogyakarta: BPFE.
- Sastroasmoro S. (2018). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto.
- Stall N. M., Wu W., Lapointe-Shaw L., Fisman D. N., Giannakeas V., Hillmer M. P., & Rochon, P. A. (2020). Sex- and Age-Specific Differences in COVID-19 Testing, Cases, and Outcomes: A Population-Wide Study in Ontario, Canada. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(10), 2188–2191. <https://doi.org/10.1111/jgs.16761>
- Talari K., & Goyal M. (2020). Retrospective Studies - Utility and Caveats. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 50(4), 398–402. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2020.409>
- Unachukwu L. C., Kalu A. O. U., & Ibiom O. (2018). Accessing Secondary Data : A Literature Review. *Singaporean Journal of Business Economics and Management Studies*, 6(6), 53–63. <https://doi.org/10.12816/0048423>
- Villa S., Lombardi A., Mangioni D., Bozzi G., Bandera A., Gori A., & Raviglione M. C. (2020). The COVID-19 Pandemic Preparedness ... Or Lack Thereof: From China to Italy. *Global Health & Medicine*, 2(2), 73–77. <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01016>
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., & Peng Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wenham C., Smith J., & Morgan R. (2020). COVID-19: The Gendered Impacts of The Outbreak. *The*

- Lancet*, 395(10227), 846–848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WHO. (2021). *Coronavirus Disease (COVID- 19) Overview, Prevention, Symptoms*. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
- Wu J., Liu J., Zhao X., Liu C., Wang W., Wang D., Xu W., Zhang C., Yu J., Jiang B., Cao H., & Li L. (2020). Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 706–712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
- Yusransyah Y., Udin B., Abdillah M., Murdianto Y., Soraya Uli E., & Suryana N. (2022). Analisis Efektivitas Biaya Pasien Covid-19 Menggunakan Terapi Oksigen Dan Remdesivir Di Rsud Kabupaten Tangerang. *JFIOnline*, 14(1), 17–24. <https://doi.org/10.35617/jfionline.v14i1.75>
- Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., & Zuo W. (2020). Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(5), 756–759. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179LE>



The differences in the efficacy of nifedipine and methyldopa as antihypertensive therapy in patients with preeclampsia at Dr. H. Moch Ansari Saleh hospital

Perbedaan efektivitas terapi antihipertensi nifedipin dan metildopa pada pasien preeklamsia di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh

Guntur Kurniawan^{1*}, Helmina Wati², Rezka Annisa¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Borneo Lestari, Banjarbaru

²Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Universitas Borneo Lestari, Banjarbaru

* Corresponding author: gunturkurniawan888@gmail.com

Abstract

Background: Preeclampsia in pregnant women can occur with elevated blood pressure >140/90 mmHg. Nifedipine and methyldopa can be used as antihypertensive therapy in pre-eclampsia patients. These two drugs have differences in their mechanisms of action to decrease blood pressure.

Objective: To evaluate the effects of nifedipine and methyldopa in hospitalized pregnant female patients at RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh from January to December 2018.

Method: This research method was descriptive-observational, obtaining data retrospectively. This research included 30 hypertensive pregnant women who were divided into the nifedipine group or the methyldopa group. The blood pressure measurements of the patients were documented before and after therapy. The data was evaluated with an independent sample t-test.

Result: The outcomes of this research indicated that nifedipine reduced the systolic blood pressure from the average of 159.33 to 127.66 mmHg and in the methyldopa group from the average of 162.67 to 137.33 mmHg ($p < 0.05$). The mean arterial pressure (MAP) after using nifedipine was 99.44 ± 10.15 mmHg, and after using methyldopa, it was 106.22 ± 7.65 mmHg ($p < 0.05$).

Conclusion: Nifedipine was more effective than methyldopa in lowering blood pressure in pre-eclampsia subjects.

Keywords: Nifedipine, methyldopa, hypertension, blood pressure

Intisari

Latar belakang: Ciri-ciri hipertensi pada ibu hamil ditandai dengan peningkatan tensi darah di atas 140/90 mmHg yang dapat menyebabkan terjadinya preeklampsia. Nifedipin dan metildopa digunakan sebagai terapi antihipertensi khususnya pada pasien preeklampsia. Kedua obat tersebut memiliki perbedaan pada mekanisme kerja untuk mengurangi tekanan pada pembuluh arteri.

Tujuan: Menganalisa efek pemakaian obat nifedipin dan metildopa pada subyek wanita hamil dan dirawat inap di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh di tahun 2018.

Metode: Jenis penelitian ini adalah observasional deskriptif dengan memperoleh data secara retrospektif. Jumlah subyek sebanyak 30 pasien ibu hamil dengan kondisi hipertensi dibagi menjadi kelompok nifedipin atau kelompok metildopa. Data tekanan darah diambil sebelum dan sesudah pengobatan yang diperoleh dari rekam medis pasien yang kemudian diuji dengan *independent sample t-test*.

Hasil: Nifedipin dapat mengurangi tekanan darah sistolik dari rerata 159,33 mmHg ke 127,66 mmHg dan pada grup metildopa dari rerata 162,67 mmHg ke 137,33 mmHg ($p < 0,05$). Hasil rerata tekanan arteri (MAP) subyek setelah menggunakan nifedipin yaitu $99,44 \pm 10,15$ mmHg dan pada metildopa yaitu $106,22 \pm 7,65$ mmHg ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Nifedipin lebih efektif dibandingkan dengan metildopa dalam menurunkan tensi darah pada wanita hamil dengan preeklampsia.

Kata kunci: Nifedipin, metildopa, hipertensi, tekanan darah

1. Pendahuluan

Preeklampsia merupakan kondisi meningkatnya tensi darah pada ibu hamil. Kondisi tersebut dibedakan menjadi preeklampsia ringan dan berat. Ciri-ciri preeklampsia ringan ditandai dengan tensi darah sistolik yang meningkat ≥ 140 mmHg dan diastolik yang meningkat ≥ 90 mmHg. Sedangkan, preeklampsia berat terjadi ketika tensi darah $\geq 160/110$ mmHg Apabila keadaan ini terus berlanjut dapat mengakibatkan komplikasi dan kematian (Butalia *et al.*, 2018).

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin yang merupakan rumah sakit pemerintah di Banjarmasin. Salah satu kasus yang banyak ditemukan di rumah sakit ini adalah preeklampsia atau hipertensi dalam kehamilan. Terjadi peningkatan pasien ibu hamil yang mengalami preeklampsia. Pada tahun 2018, sebanyak 279 pasien (11,62%) mengalami preeklampsia. Jumlah pasien tersebut lebih besar dibandingkan dengan kasus di tahun 2017 dimana terdapat 228 ibu hamil (7,77%) yang menderita penyakit tersebut (Purwanti, 2022).

Beberapa terapi hipertensi untuk ibu hamil yang digunakan sesuai dengan JNC VIII *Hypertension Guideline Algorithm* adalah metildopa dan nifedipine (Brown *et al.*, 2018). Metildopa merupakan obat dengan onset kerja lambat dan nifedipin merupakan obat dengan onset kerja cepat yang sering diresepkan untuk ibu hamil (Ngene & Moodley, 2020). Namun, beberapa studi yang mengevaluasi kedua obat ini tidak mempunyai jumlah sampel yang besar dan menyebabkan hasil penelitiannya tidak terlalu signifikan. Salah satu studi kohort retrospektif membandingkan nifedipin, labetalol, metildopa, dan β -blocker lainnya di pasien hipertensi pada ibu hamil namun tidak meneliti perbedaan efektivitas penurunan tekanan darah pada obat-obatan tersebut (Dublin *et al.*, 2022). Berdasarkan tingginya data angka kematian pada ibu hamil akibat dari preeklampsia, kategori obat yang tidak sesuai dan kemungkinan adanya perbedaan pada efek penggunaan kedua obat tersebut menyebabkan peneliti bekeinginan untuk melaksanakan riset tentang perbedaan efek terapi nifedipin dan metildopa terhadap tensi darah pada wanita hamil dengan preeklampsia di rumah sakit ini.

2. Metode

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin- Indonesia No: 71/ KEPK - FK UNLAM / EC / III / 2019. Penelitian ini dikategorikan sebagai observasional deskriptif yang dilaksanakan pada bulan Februari sampai dengan bulan April tahun 2019. Data diperoleh secara retrospektif dari rekam medik pasien. Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah pasien ibu hamil dengan tensi darah diatas 140/90 mmHg, *gestational age* lebih dari 20 minggu, rawat inap di rumah sakit dengan lama waktu

terapi obat ± 3 hari, dan menggunakan terapi obat nifedipin atau metildopa. Total sampling digunakan untuk mendapatkan 30 pasien yang dibagi menjadi kelompok yang menggunakan terapi nifedipin atau terapi metildopa. Data selisih tekanan darah dan data *mean arterial pressure* (MAP) diuji dengan dengan *independent sample t-test*.

3. Hasil dan pembahasan

Preeklampsia adalah sindrom yang dapat terjadi pada wanita hamil dengan hipertensi. Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya preeklampsia. Salah satunya adalah usia kehamilan. Tabel 1 membahas tentang umur dan waktu kehamilan pasien yang dijadikan subyek penelitian pada bulan Januari-Desember 2018.

Tabel 1. Rerata usia pasien ibu hamil dengan preeklampsia dan usia kehamilan (n=30)

Profil pasien	Terapi obat	
	Nifedipin (<i>mean</i> \pm SD)	Metildopa (<i>mean</i> \pm SD)
Umur ibu hamil dengan Hipertensi (tahun)	32,0 \pm 6,60	32,0 \pm 6,40
Usia kehamilan saat penggunaan Obat (minggu)	37,0 \pm 4,10	35,0 \pm 3,90

Sesuai dengan Tabel 1, usia pasien ibu hamil dengan preeklampsia (n=30) yang menggunakan terapi nifedipin atau metildopa adalah sekitar 32 tahun. Rentang usia pasien tersebut berkisar antara 26-42 tahun. Pasien wanita yang berusia dibawah 20 tahun saat hamil sering mengalami tekanan darah yang tidak stabil dan kemungkinan memiliki kondisi kejiwaan yang belum siap. Sedangkan wanita hamil berusia > 35 tahun dapat mengalami kondisi fisik yang menurun dan abnormal sehingga dapat mengakibatkan terjadinya tekanan darah tinggi (Dayani & Widyantari, 2023). Pasien dengan usia kehamilan sekitar 37 minggu, menggunakan terapi nifedipin sedangkan pasien dengan usia kehamilan sekitar 35 minggu menggunakan terapi metildopa. Hal ini disebabkan oleh karena hipertensi biasanya sering ditemukan pada pasien dengan usia kehamilan diatas 20 minggu atau pada trimester ke-3. Abnormalitas pada pertumbuhan janin dapat terjadi jika pasien tidak segera diberikan pengobatan untuk hipertensi. Berdasarkan hasil penelitian, Tabel 2 berikut ini menunjukkan jenis preeklampsia pada pasien yang mendapatkan monoterapi nifedipin atau metildopa.

Tabel 2 menunjukkan bahwa 9 pasien dikategorikan sebagai preeklampsia ringan dan 21 pasien diklasifikasikan sebagai preeklampsia berat. Hasil tersebut menyatakan bahwa pasien dengan diagnosa preeklampsia berat lebih banyak mendapatkan terapi nifedipin atau metildopa. Hasil riset ini memperlihatkan bahwa pasien yang dirawat di rumah sakit tersebut sebagian besar berusia 32 tahun dengan usia kehamilan sekitar 35 minggu serta di diagnosa dengan preeklampsia berat.

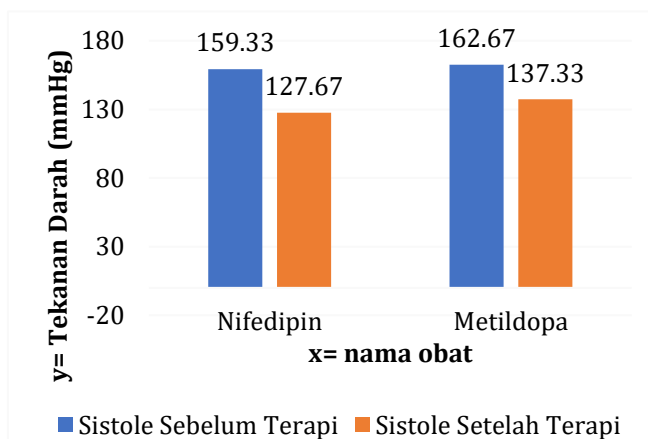
Tabel 2. Jenis preeklampsia pada ibu hamil yang mendapatkan terapi nifedipin atau metildopa di periode Januari - Desember 2018 (n=30)

Jenis preeklampsia	Total subyek (N)	
	Nifedipin	Metildopa
Preeklampsia ringan	5	4
Preeklampsia berat	10	11

Selain mengukur tekanan darah pasien, nilai proteinuria $\geq +1$ dapat dijadikan kriteria tambahan untuk mendiagnosa preeklampsia. Nilai proteinuria pada pasien ibu hamil dengan hipertensi dalam penelitian ini dapat dilihat di Tabel 3. Apabila nilai proteinuria semakin naik, tingkat keparahan preeklampsia juga akan meningkat. Hal ini dapat membahayakan janin pada ibu hamil tersebut.

Tabel 3. Kategori proteinuria pada wanita hamil dengan hipertensi yang memperoleh obat nifedipin atau metildopa

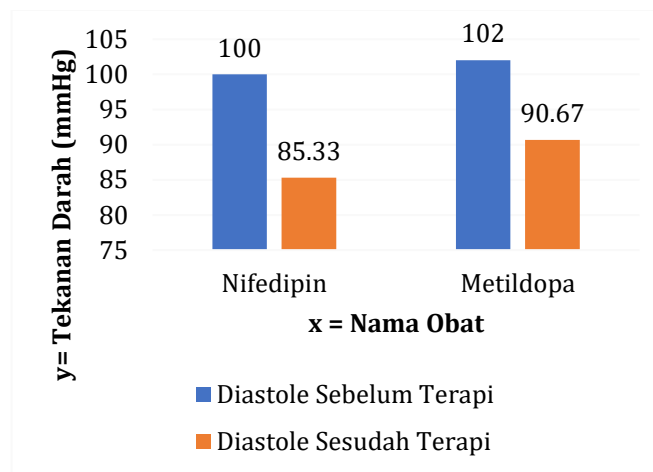
Proteinuria	Total subyek	Persentase (%)
-	12	40
\pm	4	13,3
+1	3	10
+2	6	20
+3	4	13,3
+4	1	3,3



Gambar 1. Gambaran hasil penurunan tensi darah sistolik sebelum dan setelah diberikan terapi nifedipin atau metildopa

Tabel 3 menunjukkan bahwa 40% pasien ibu hamil dengan hipertensi tidak memiliki proteinuria, 13,3% pasien memiliki proteinuria \pm , 10% pasien memiliki proteinuria +1, 20% pasien memiliki proteinuria +2, 13,3% pasien memiliki proteinuria +3, dan 3,3% pasien memiliki proteinuria +4. Proteinuria $\geq 2+$ dapat meningkatkan resiko preeklampsia pada ibu hamil. Pasien ibu hamil dengan proteinuria tinggi dapat memperbesar resiko kelahiran bayi prematur dan berat badan rendah pada janin (Okamoto *et al.*, 2022). Hasil penurunan tensi darah *sistole* dan *diastole* setelah penggunaan nifedipin atau metildopa dapat ditunjukkan di Gambar 1 dan 2. Nifedipin dapat

menurunkan tekanan darah sistolik sebanyak $\pm 19,87\%$ dan pada grup metildopa sebanyak $\pm 15,58\%$. Sedangkan, nifedipin dapat menurunkan tekanan darah diastolik sebanyak $\pm 14,67\%$ dan pada grup metildopa sebanyak $\pm 11,11\%$. Penurunan tekanan darah tersebut cukup signifikan dengan $p < 0,05$. Kedua obat ini terindikasi untuk hipertensi pada ibu hamil.



Gambar 2. Gambaran hasil penurunan tensi darah diastolik sebelum dan setelah diberikan terapi nifedipin atau metildopa

Nifedipin merupakan obat hipertensi dengan onset kerja lebih cepat dari metildopa. Kedua gambar tersebut menunjukkan bahwa metildopa digunakan pada pasien dengan tensi darah *sistole* dan *diastole* yang lebih tinggi. Pasien dengan tensi darah di atas 160/100 mmHg sebaiknya diberikan obat dengan onset yang lebih lambat seperti metildopa karena penurunan tensi yang terlalu cepat dapat menyebabkan terjadinya takikardia, aritmia, dan *stroke* (Garovic *et al.*, 2022). Data tekanan darah *sistole* pada pasien didalam penelitian ini setelah mendapatkan salah satu dari terapi antihipertensi, dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Selisih pengurangan tekanan darah subyek dengan obat nifedipin dibandingkan dengan metildopa

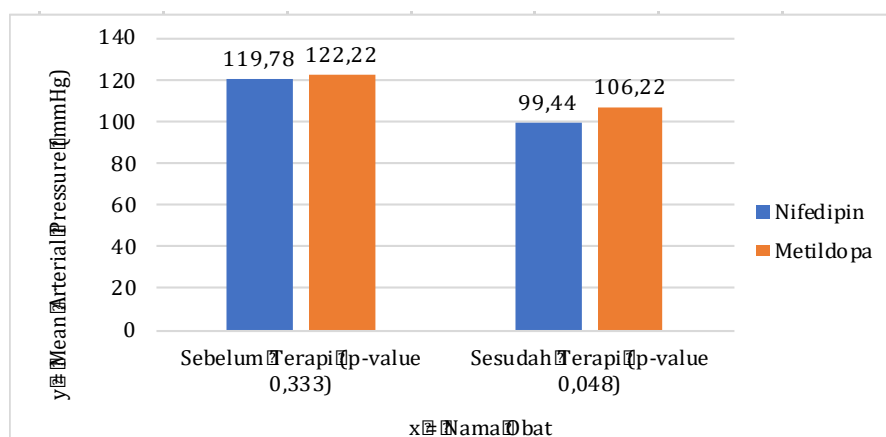
Tensi	Nama obat		p-value*
	Nifedipin (rerata)	Metildopa (rerata)	
<i>Sistole</i> (mmHg)	31,67	24,33	<0.05
<i>Diastole</i> (mmHg)	15,33	11,33	<0.05

Keterangan :

(*) Data dianalisis berdasarkan uji *independent sample t-test*

Penggunaan obat antihipertensi pada ibu hamil dinilai efektif jika mencapai target terapi dengan tekanan darah <140/90 mm/Hg. Tabel 4 menunjukkan bahwa tekanan darah *sistole* pada pasien setelah mendapatkan terapi nifedipin menjadi 127,67 mmHg dan tensi darah *diastole* menjadi 85,33 mmHg. Sedangkan, pasien yang mendapatkan terapi metildopa mempunyai tekanan darah *sistole* menjadi 137,33 mmHg dan tensi darah *diastole* menjadi 90,67 mmHg. Pasien ibu hamil yang mendapatkan terapi anti hipertensi nifedipin maupun metildopa mempunyai tekanan darah dibawah 140/90 mmHg. Selain itu, MAP merupakan rerata tensi darah arteri dimana tekanan darah

sistole dan *diastole* dievaluasi dalam 1 siklus denyut jantung. MAP digunakan untuk mengevaluasi kecukupan aliran darah untuk mensuplai darah ke seluruh organ utama didalam tubuh. Tekanan tinggi pada pembuluh darah dapat menghambat aliran darah. Semakin tinggi tekanan pada pembuluh darah arteri, tensi darah semakin meningkat dan aliran darah menurun. Tabel 5 menunjukkan hasil MAP pada pasien ibu hamil sebelum dan sesudah memperoleh terapi nifedipin dan metildopa.



Gambar 3. Mean arterial pressure (map) pada wanita hamil dengan hipertensi

Data dari Gambar 3 menyatakan bahwa rata-rata MAP pada pasien ibu hamil dengan hipertensi setelah memperoleh obat nifedipin atau metildopa dapat dikategorikan normal jika berada di antara 70 -110 mmHg (Vanwye *et al.*, 2023). Tekanan yang cukup konsisten di pembuluh darah arteri untuk dialirkan ke seluruh tubuh dapat terjadi jika nilai MAP diantara kisaran tersebut. Hasil analisis statistik pada penelitian ini juga memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua terapi antihipertensi untuk menurunkan tensi darah melalui evaluasi MAP dengan $p\text{ value}= 0,048$ ($p <0,05$). Riset ini menunjukkan bahwa nifedipin 10 mg dan metildopa 250 mg dapat menurunkan tensi darah pasien. Setelah mengevaluasi efek dari kedua terapi tersebut, terdapat perbedaan pada nifedipin dan metildopa dalam menurunkan tensi darah. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa nifedipin lebih efektif dibandingkan dengan metildopa dalam menurunkan tensi darah pada pasien ibu hamil dengan hipertensi (Togarikar, 2017). Perbedaan ini terjadi karena beberapa faktor seperti pola hidup pasien dan patofisiologis dari pasien tersebut. Efek terapi nifedipin bekerja lebih cepat dibandingkan dengan metildopa dalam menurunkan tekanan darah pasien. Penggunaan nifedipin untuk menurunkan tekanan darah menunjukkan efektivitas yang lebih baik daripada labetalol dan metildopa (Easterling *et al.*, 2019; Kundarto & Faizah, 2021). Metildopa dapat mengendalikan hipertensi ringan akibat kehamilan, sedangkan kombinasi metildopa dan

nifedipin dapat mengatasi hipertensi sedang hingga berat pada pasien preeklampsia maupun hipertensi akibat kehamilan (Yana *et al.*, 2023).

4. Kesimpulan

Terdapat perbedaan efek terapi obat nifedipin dan metildopa terhadap penurunan tensi pada pasien ibu hamil dengan hipertensi ($p < 0,05$). Nifedipin lebih efektif dibandingkan dengan metildopa dalam menurunkan tekanan darah pada pasien preeklampsia.

Ucapan terimakasih

Ucapan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Borneo Lestari Banjarbaru dan RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh atas kesempatan yang diberikan untuk mengadakan penelitian ini.

Daftar pustaka

- Brown M. A., Magee L. A., Kenny L. C., Karumanchi S. A., McCarthy F. P., Saito S., Hall D. R., Warren C. E., Adoyi G., & Ishaku S. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension*, 72(1), 24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
- Butalia S., Audibert F., Côté A.-M., Firoz T., Logan A. G., Magee L. A., Mundle W., Rey E., Rabi D. M., Daskalopoulou S. S., & Nerenberg K. A. (2018). Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 526–531. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.021>
- Dayani T. R., & Widyantari K. Y. (2023). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi Pada Ibu Hamil. *Journal of Language and Health*, 9(1), 1–10. [https://jle.hse.ru/issue/view/1099/Volume 9 Issue 1](https://jle.hse.ru/issue/view/1099/Volume%209%20Issue%201)
- Dublin S., Idu A., Avalos L. A., Cheetham T. C., Easterling T. R., Chen L., Holt V. L., Nance N., Bider-Canfield Z., Neugebauer R. S., Reynolds K., Badon S. E., & Shortreed S. M. (2022). Maternal and Neonatal Outcomes of Antihypertensive Treatment In Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 17, 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268284>
- Easterling T., Mundle S., Bracken H., Parvekar S., Mool S., Magee L. A., von Dadelszen P., Shochet T., & Winikoff B. (2019). Oral Antihypertensive Regimens (Nifedipine Retard, Labetalol, And Methyldopa) For Management of Severe Hypertension In Pregnancy: An Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, 394(10203), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31282-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31282-6)
- Garovic V. D., Dechend R., Easterling T., Karumanchi S. A., Baird S. M., Magee L. A., Rana S., & Vermunt J. V. (2022). Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy : In *Hypertension* (Vol. 79, Issue 2). <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000208.Hypertension>
- Kundarto W., & Faizah R. N. (2021). Evaluasi Terapi Antihipertensi Pada Pasien Preeklampsia Berat di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Periode Januari - Juni Tahun 2017. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2), 228–237. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i2.39487>
- Ngene N. C., & Moodley J. (2020). Pre-eclampsia With Severe Features: Management of Antihypertensive Therapy In The Postpartum Period. *Pan African Medical Journal*, 36(216), 1–15. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.216.19895>
- Okamoto T., Watanabe K., Banno T., Saitou T., Sugiura K., Iwasaki A., Matsushita H., & Wakatsuki A. (2022). Amount of Proteinuria As Associated With Severity Classification of Pregnant Women

With Preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 29, 30–35.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.009>

Purwanti S. (2022). Risiko Preeklampsia pada Ibu Bersalin di RSUD dr. Moch Ansari Saleh. *JIKES: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 1(1), 47–52. <http://qjurnal.my.id/index.php/jik/article/view/89>

Togarikar S. M. (2017). Efficacy of Methyldopa Versus Nifedipine In Mild and Severe Pregnancy Induced Hypertension. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6(10), 4544–4548. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174439>

Vanwey W. R., Weatherholt A. M., Winchester L. J., Owens J. G., & Spears M. (2023). Cardiovascular Responses During Light-intensity Aerobic Exercise with Varying Levels of Limb Occlusion Pressures. *International Journal of Exercise Science*, 16(2), 676–687. <https://digitalcommons.wku.edu/ijes/vol16/iss2/12>

Yana A. U., Brata C., & Irawati S. (2023). Studi Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Preeklampsia Rawat Jalan di Poliklinik Rumah Sakit Ibu dan Anak Surabaya. *Jurnal Kesehatan*, 14(2), 319–326. <https://doi.org/10.26630/jk.v14i2.3893>



Formulation of atorvastatin calcium tablets by liquisolid technique using propylene glycol as a solvent and some carrier materials

Formulasi tablet kalsium atorvastatin dengan teknik likuisolid menggunakan pelarut *propilen glikol* dan beberapa bahan pembawa

Yulias Ninik Windriyati^{1*}, Melany Dyah Sulisty Rini², Dwi Aji Anggara², Nina Fitriani²

¹Bagian Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

²Program S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

*Corresponding author: yninik@unwahas.ac.id

Abstract

Background: Marketed tablets of drugs must fulfill the required standards of dissolution to guarantee the equivalent of reference. Atorvastatin calcium needs enhanced dissolution since this compound includes Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class II drugs with low solubility and high permeability. This means that dissolution affects the bioavailability of drugs.

Objective: This research aimed to develop a formulation of atorvastatin calcium tablets by liquisolid system using propylene glycol as a solvent and some carrier materials that are equivalent to the reference product.

Method: Different formulations of liquisolid tablets were conducted using different quantities of carrier materials like Avicel PH 101, Avicel PH 102, and Neusilin US2, with Aerosil 200 as the coating material. The liquisolid powder was compressed into tablets by the direct compressing method. X-ray diffractometry (XRD) and FTIR analysis were used to find out more about the liquisolid tablets' properties and how the drug and excipients might interact with each other.

Results: The liquisolid tablets of atorvastatin calcium were within the acceptable limit criteria. The dissolution of AA4 tablets was higher compared to conventional and marketed tablets. The XRD and Fourier transform infrared (FTIR) analyses showed no chemical interactions between the drug and the excipient.

Conclusion: The liquisolid formulation can then be developed as an alternative for the production of atorvastatin calcium tablets in the pharmaceutical industry.

Keywords: Atorvastatin calcium, dissolution, liquisolid, propylene glycol

Intisari

Latar belakang: Sediaan tablet yang dipasarkan harus memenuhi standar disolusi yang ditetapkan untuk menjamin ekivalensinya dengan produk standar. Kalsium atorvastatin perlu ditingkatkan disolusinya, karena termasuk dalam kelas II Sistem Klasifikasi Biofarmasetik (BCS) dengan sifat kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Disolusi kalsium atorvastatin mempengaruhi bioavailabilitasnya.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengembangkan formulasi tablet likuisolid menggunakan pelarut propilen glikol dan beberapa bahan pembawa sebagai alternatif formulasi tablet kalsium atorvastatin yang bioekivalen dengan produk standar.

Metode: Tablet likuisolid dibuat dengan menambahkan berbagai komposisi bahan pembawa seperti Avicel PH 101, Avicel PH 102, dan Neusilin US2, serta Aerosil 200 sebagai pelapis pada dispersi kalsium atorvastatin dalam propilen glikol hingga terbentuk serbuk likuisolid. Serbuk likuisolid dikompresi langsung menjadi tablet setelah ditambahkan penghancur dan pelincir. Tablet likuisolid kalsium atorvastatin dievaluasi karakteristiknya dan dianalisis dengan XRD dan FTIR untuk mengetahui adanya interaksi antara zat aktif dengan excipien yang digunakan.

Hasil: Tablet likuisolid kalsium atorvastatin memenuhi kriteria tablet dalam literatur dan kompendia. Tablet likuisolid AA4 memenuhi kriteria penerimaan uji disolusi dalam Farmakope Indonesia (FI). Hasil analisis XRD dan FTIR tablet likuisolid AA4 menunjukkan tidak ada interaksi kimia antara zat aktif dengan excipien.

Kesimpulan: Formulasi tablet likuisolid dapat dikembangkan sebagai alternatif untuk produksi tablet kalsium atorvastatin di industri farmasi.

Kata kunci: Kalsium atorvastatin, disolusi, likuisolid, propilen glikol

1. Pendahuluan

Kalsium atorvastatin merupakan antihiperlipidemia oral golongan statin yang termasuk kelas II dalam BCS, dengan sifat kelarutan dalam air tergantung pH. Pada pH 1,2 kelarutannya 0,02 mg/mL sedangkan pada pH 6,8 kelarutannya 1,23 mg/mL. Rasio dosis terhadap kelarutannya pada pH 1,2 lebih dari 250 mL untuk dosis 10 mg, sedangkan pada pH 6,8 larut dalam 250 mL (Popy *et al.*, 2012). Bioavailabilitas atorvastatin sebesar 12-14% karena rendahnya laju disolusi dan tingginya metabolisme di hepar (Sonje *et al.*, 2010). Disolusi tablet kalsium atorvastatin yang beredar di pasaran dengan nama generik dan generik bermerek ternyata bervariasi dan mempengaruhi bioavailabilitasnya (Oishi *et al.*, 2011; Popy *et al.*, 2012). Untuk meningkatkan bioavailabilitas obat-obat yang termasuk kelas II dalam BCS dilakukan upaya peningkatan disolusi.

Berbagai teknik telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi kalsium atorvastatin, antara lain modifikasi kristal (Gozali *et al.*, 2014; Wicaksono *et al.*, 2017; Wicaksono *et al.*, 2019), *co-grinding* (Prabhu & Patravale, 2015), dispersi padat (Khan & Dehghan, 2011; Panghal *et al.*, 2014; Rodde *et al.*, 2014; Gozali *et al.*, 2015), formulasi berbasis lipid seperti mikro dan nanoemulsi (Chouksey *et al.*, 2011; Kadu *et al.*, 2011; Snela *et al.*, 2019) dan teknik likuisolid (Sanjeev *et al.*, 2010; Baskaran *et al.*, 2016; Windriyati *et al.*, 2020; Patil, *et al.*, 2021). Metode yang relatif murah dan cukup mudah diterapkan dalam skala industri farmasi adalah teknik likuisolid karena tidak membutuhkan energi besar seperti pemanasan dan tidak menggunakan pelarut organik yang mudah menguap (Yadavb & Yardava, 2009; Lu *et al.*, 2016).

Teknik likuisolid adalah teknik pembuatan tablet dengan cara mendispersikan bahan aktif dalam pelarut *non-volatile* sehingga menjadi larutan atau suspensi yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan siap dikompresi setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan pelapis (*coating*) (Yadavb & Yardava, 2009). Pelarut *non-volatile* yang dapat digunakan antara lain seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbitat 80. Propilen glikol dipilih sebagai pelarut *non-volatile* dalam penelitian ini karena kelarutan kalsium atorvastatin dalam propilen glikol adalah 10,03% b/b (Sanjeev *et al.*, 2010). Penelitian Baskaran *et al.*, (2016) menyebutkan kelarutan kalsium atorvastatin dalam propilen glikol adalah $150,05 \pm 0,4278$ mg/mL. Berdasarkan nilai kelarutan kalsium atorvastatin dalam propilen glikol tersebut, maka pada penelitian ini dirancang formula dengan jumlah pelarut yang digunakan mampu melarutkan maupun hanya mensuspensikan zat aktif. Bahan pembawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah selulosa mikrokristal (Avicel PH 101 dan 102) dan Neusilin®, sedangkan Aerosil® digunakan sebagai bahan pelapisnya.

Penggunaan Neusilin® dengan luas permukaan spesifik yang besar dan porositas yang tinggi diharapkan mampu mengadsorpsi larutan atau suspensi obat dan mempertahankan partikel obat dalam keadaan terdispersi sangat halus sehingga disolusinya meningkat (Vraníková & Gajdziok, 2013; Vraníková *et al.*, 2015). Penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan formula tablet kalsium atorvastatin menggunakan teknik likuisolid yang ekuivalen dengan produk standar.

2. Metode

2.1 Bahan

Bahan utama yang digunakan kalsium atorvastatin trihidrat (GSMS Pharmaceutical, US) sampel pemberian dari PT. Etercon, Semarang. Bahan lain propilen glikol, Avicel PH 101 dan Avicel PH 102 (FMC Biopolymer, USA), Aerosil 200 (HDK N20 PH Wacker Chemie, Germany), Mg stearat dibeli dari Bratachem, Semarang. Neusilin US2 (Fuji Chemical, Jepang) dibeli dari PT. Megasetia Agung Kimia, Jakarta, *sodium starch glycolate* (DFE Pharma, Netherlands) sampel pemberian dari PT. Phapros, Semarang. Produk generik tablet kalsium atorvastatin 10 mg (AT) diperoleh dari apotek di Kota Semarang. Reagen yang digunakan NaOH dan KH_2PO_4 (Merck) serta akuades.

2.2 Alat

Alat yang digunakan antara lain alat uji aliran granul (GFT-100-AUPN), alat uji pengetapan (Tianjin Tianda, China), mikser persegi, mesin tablet *single punch* (Taizhou T Factory, Chine), alat uji kekerasan tablet (YD-1), alat uji kerapuhan (CS-2), alat uji disintegrasi, alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), dan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800 240V). Selain itu, digunakan pula neraca analitik (Ohaus), mikropipet (Soccorex) serta alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium.

2.3 Jalannya penelitian

2.3.1 Preparasi tablet likuisolid

Model matematika yang dikembangkan Spireas (1998), digunakan untuk menghitung jumlah bahan pada masing-masing formula tablet likuisolid yang mengandung kalsium atorvastatin 10 mg sebagaimana Tabel 1 berikut :

Tabel 1. Komposisi tablet likuisolid yang mengandung kalsium atorvastatin 10 mg

Kode	Bahan pembawa-penyialut	% Cd (b/b)	Lf	W	R	Q (mg)	q (mg)	SSG (mg)	Bobot tablet (mg)
AA1	Avicel PH 101-Aerosil	10	0,19	100	20	520,83	26,04	64,6	711,47
AA2		20	0,19	50	20	260,41	21,45	32,34	355,77
AA3		30	0,19	33,33	20	173,61	12,78	21,55	237,14
AA4	Avicel PH 102-Aerosil	10	0,17	100	22	572,9	24,04	69,89	768,33
AA5		20	0,17	50	22	287,3	13,06	35,03	385,39
AA6		30	0,17	33,3	22	191,37	8,69	23,33	256,69
NA1	Neusilin-Aerosil	10	0,334	100	20	299,40	14,97	20,72	439,23
NA2		15	0,334	66,67	20	199,61	9,98	13,81	292,83
NA3		20	0,334	50	20	149,70	7,49	10,36	219,62

Keterangan:

% Cd: kadar zat aktif dalam pelarut nonvolatil; Lf: faktor muat cairan, W/Q; W: bobot zat aktif dan pelarut nonvolatil; R: rasio eksipien, Q/q; Q: bahan pembawa; q: bahan pelapis

Kalsium atorvastatin didispersikan dalam pelarut propilen glikol, kemudian ditambahkan campuran biner bahan pembawa dan bahan pelapis hingga terbentuk serbuk likuisolid yang dapat mengalir bebas. Pada serbuk likuisolid yang terbentuk kemudian ditambahkan penghancur *Sodium Starch Glycolate* (SSG) dan pelincir Mg stearat 1%. Selanjutnya masa serbuk likuisolid dikompresi menjadi tablet.

2.3.2. Preparasi tablet konvensional

Tablet konvensional kalsium atorvastatin 10 mg dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan bahan pengisi Avicel PH 101, penghancur SSG 5%, dan pelincir Mg stearat 1% dengan bobot tablet 300 mg.

2.3.3. Studi prakompresi

a) Daya alir

Studi prakompresi berupa uji daya alir dilakukan dengan pengamatan sudut diam dan waktu alir. Selain itu dilakukan juga pengukuran kerapatan nyata dan kerapatan mampat menggunakan alat uji pengetapan untuk perhitungan indeks kompresibilitas.

b) Difraksi sinar-X

Analisis partikel likuisolid dilakukan menggunakan alat *X-ray Diffractometer* Shimadzu XRD-7000 dengan target Cu. Sampel serbuk likuisolid dimasukkan ke dalam *holder* sampel kemudian dipindai dengan tegangan 400 kV dan arus 300 mA pada rentang sudut 2θ 10-70° dengan tahapan waktu 0,5 detik. Difraktogram serbuk murni kalsium atorvastatin, selulosa mikrokrystal sebagai eksipien utama dan produk generik bermerek yang beredar di pasaran juga dipindai dengan cara yang sama.

c) Spektroskopi IR

Spektra partikel likuisolid, serbuk murni kalsium atorvastatin, selulosa mikrokrystal dan produk generik bermerek yang beredar di pasaran dipindai pada daerah bilangan

gelombang 400 - 4000 cm^{-1} dengan metode pelet KBr menggunakan alat Perkin Elmer FTIR *software* versi 10.4.

2.3.4. Evaluasi tablet likuisolid

a) Keragaman bobot

Sejumlah 20 tablet dari masing-masing sistem likuisolid ditimbang satu per satu kemudian dihitung bobot rata-rata dan simpangan bakunya.

b) Verifikasi metode analisis

Spektrofotometri UV-Vis digunakan sebagai metode analisis penetapan kadar kalsium atorvastatin. Penentuan panjang gelombang maksimal menggunakan larutan standar dalam dapar fosfat pH 6,8 konsentrasi 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dengan rentang pengukuran pada 200-400 nm. Kurva kalibrasi dibuat menggunakan larutan standar dalam dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14, 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ yang diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal 240,6 nm.

c) Kandungan zat aktif

Sejumlah 10 tablet yang dipilih secara acak dari tiap formula ditetapkan kandungan zat aktifnya. Masing-masing tablet digerus, dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat pH 6,8. Setelah diaduk selama 1 jam, larutan disaring menggunakan membran 0,45 μm dan ditetapkan kandungan zat aktif kalsium atorvastatin secara spektrofotometri pada panjang gelombang 240,6 nm. Konsentrasi kalsium atorvastatin ditentukan berdasarkan persamaan kurva kalibrasi yang telah diperoleh dari larutan standar. Persentase kandungan zat aktif tiap tablet dianalisis terhadap kandungan teoritis 10 mg.

d) Kekerasan dan kerapuhan

Sebanyak 6 tablet dari tiap sistem likuisolid diuji kekerasannya menggunakan alat uji kekerasan dan dihitung rata-ratanya. Uji kerapuhan tablet dilakukan sesuai ketentuan Farmakope (USP) dan masing-masing dilakukan 3 kali. Persentase kehilangan bobot dihitung sebagai nilai kerapuhan.

e) Waktu hancur

Pengujian waktu hancur tablet likuisolid mengikuti prosedur pengujian untuk tablet tidak bersalut sesuai ketentuan FI dan masing-masing dilakukan 3 kali. Waktu hancur tablet tidak bersalut tidak lebih dari 15 menit.

f) Disolusi

Sejumlah 6 tablet dari tiap formula dipilih secara acak untuk diuji disolusi menggunakan alat tipe II. Tablet dimasukkan ke dalam bejana yang berisi 900 mL dapar fosfat pH 6,8 sebagai medium disolusi. Jarak pengaduk dayung dari dasar bejana 2,5 cm \pm 0,2 cm dan diputar pada kecepatan 75 rpm. Suhu medium dijaga $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel

medium diambil pada menit ke 5, 15, 30, 45 dan 60 sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium baru dengan volume yang sama 5 mL. Serapan dari masing-masing sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 240,6 nm kemudian dihitung kadar kalsium atorvastatin terlarut menggunakan persamaan kurva kalibrasi $y=bx+a$ yang diperoleh dari larutan standar rentang konsentrasi 6-16 $\mu\text{g/mL}$.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Sifat alir

Kemampuan mengalir serbuk sangat berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Kemampuan mengalir serbuk yang baik memastikan pengisian massa serbuk ke dalam *die* konstan sehingga tercapai keseragaman bobot dan kandungan. Daya alir serbuk likuisolid ditunjukkan dengan beberapa parameter seperti sudut diam, kecepatan alir dan indeks kompresibilitas seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Aliran serbuk likuisolid kalsium atorvastatin

Kode	Kecepatan alir (g/detik)	Sudut diam ($^{\circ}$)	Indeks kompresibilitas (%)
AA1	$30,77 \pm 1,46$	$21,63 \pm 0,55$	$9,83 \pm 0,45$
AA2	$20,59 \pm 1,15$	$19,83 \pm 0,42$	$13,08 \pm 0,81$
AA3	$20,43 \pm 0,55$	$17,38 \pm 0,28$	$14,19 \pm 1,67$
AA4	$36,57 \pm 1,08$	$20,36 \pm 0,64$	$13,67 \pm 0,58$
AA5	$26,43 \pm 1,10$	$17,29 \pm 0,67$	$11,67 \pm 0,67$
AA6	$24,04 \pm 0,99$	$15,21 \pm 0,44$	$12,33 \pm 0,45$
NA1	$18,91 \pm 2,89$	$9,27 \pm 2,27$	$9,33 \pm 0,58$
NA2	$16,59 \pm 0,687$	$8,72 \pm 0,21$	$13,08 \pm 0,41$
NA3	$14,29 \pm 0,409$	$8,38 \pm 1,51$	$13,67 \pm 0,58$

Parameter kecepatan alir (pengukuran langsung) dan sudut diam (pengukuran tidak langsung) menggambarkan kohesifitas interpartikel. Serbuk yang dapat mengalir bebas akan membentuk sudut diam yang kecil ($< 30^{\circ}$) dan waktu alir yang singkat ($> 10\text{g/detik}$) karena kohesifitas interpartikelnya rendah. Parameter indeks kompresibilitas menunjukkan kemampuan serbuk mengalir saat diberikan tekanan akibat getaran mesin pencetak tablet. Nilai indeks kompresibilitas serbuk bergantung pada kerapatan sebelum dan setelah mengalami pemampatan. Indeks kompresibilitas <20 menunjukkan serbuk dapat mengalir dengan baik. Serbuk likuisolid menunjukkan aliran yang baik pada ketiga parameter yang diamati. Pelarut *non-volatile* propilen glikol yang digunakan dapat diserap dengan baik oleh bahan pembawa dan bahan pelapis sehingga serbuk likuisolid dapat mengalir bebas dan dapat dikompresi menjadi tablet.

3.2 Karakteristik tablet likuisolid

Tablet likuisolid yang dibuat secara kempa langsung menghasilkan karakteristik sebagaimana tampak pada Tabel 3. Keragaman bobot tablet cukup seragam dengan rendahnya koefisien variasi yang diperoleh dari tiap formula. Semua formula tablet likuisolid menunjukkan kandungan zat aktif dalam rentang 94-105% terhadap kandungan teoritis 10 mg. Monografi FI VI menetapkan kriteria penerimaan untuk kandungan zat aktif tablet atorvastatin adalah dalam rentang 90,0-110,0%.

Tabel 3. Karakteristik tablet likuisolid kalsium atorvastatin

Kode	Bobot (mg)	Kekerasan (kg/cm ²)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Kandungan zat aktif (%)
AA1	711,11 ± 3,19	6,52 ± 0,16	0,18 ± 0,01	2,26 ± 0,25	103,94 ± 4,57
AA2	348,38 ± 4,17	5,57 ± 0,32	0,27 ± 0,03	1,95 ± 0,41	104,86 ± 1,56
AA3	233,25 ± 3,37	5,23 ± 0,25	0,38 ± 0,02	1,42 ± 0,13	103,64 ± 2,97
AA4	761,80 ± 9,79	6,46 ± 0,32	0,20 ± 0,01	2,01 ± 1,00	102,1 ± 0,33
AA5	395,00 ± 4,18	4,58 ± 0,26	0,15 ± 0,01	1,17 ± 1,73	100,6 ± 0,24
AA6	253,80 ± 5,76	5,23 ± 0,29	0,13 ± 0,01	0,15 ± 0,58	102,6 ± 0,26
NA1	439,08 ± 0,24	5,26 ± 0,51	0,64 ± 0,05	6,21 ± 0,10	102,17 ± 5,75
NA2	294,58 ± 0,13	5,06 ± 0,50	0,54 ± 0,06	5,21 ± 0,17	99,02 ± 7,44
NA3	220,05 ± 0,10	5,10 ± 0,45	0,47 ± 0,15	2,31 ± 0,16	94,07 ± 2,54
KL	305,65 ± 2,49	7,98 ± 0,16	0,16 ± 0,003	1,54 ± 0,08	102,66 ± 2,62

Keterangan:

KL: tablet konvensional

Kekerasan tablet likuisolid berkisar 4-7 kg/cm² dan kerapuhan kurang dari 1%. Tidak satupun tablet pecah atau mengalami kerusakan. Dengan karakteristik kekerasan dan kerapuhan tersebut maka tablet likuisolid cukup kuat dan aman saat dilakukan proses pengemasan dan pengangkutan. Tablet likuisolid juga menunjukkan waktu hancur yang relatif cepat (1-6 menit). Waktu hancur yang cepat akan lebih cepat pula memberikan kesempatan komponen aktif dalam tablet untuk melarut di dalam cairan gastrointestinal sehingga dapat diabsorpsi.

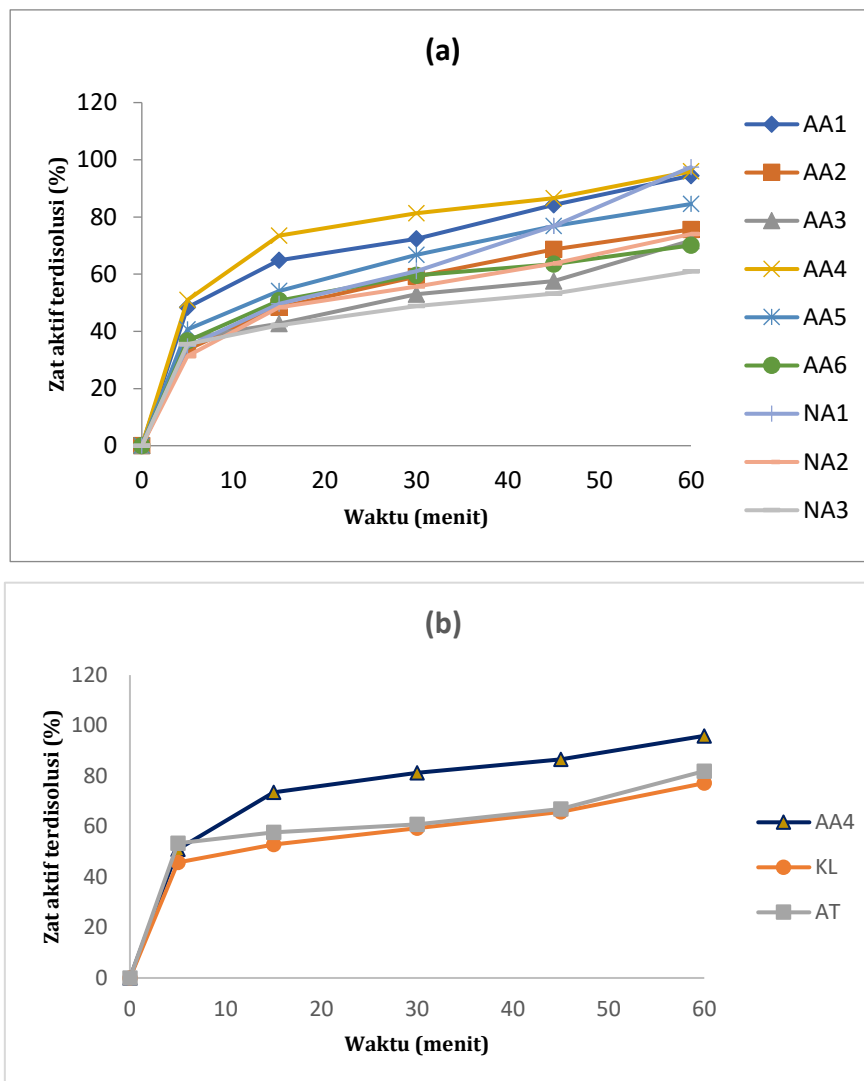
Tablet likuisolid kalsium atorvastatin dapat memenuhi karakteristik fisik tablet sebagaimana ditunjukkan tablet konvensional yang dibuat secara kempa langsung tanpa adanya sistem likuisolid. Pembentukan sistem likuisolid menggunakan bahan-bahan dengan sifat kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik. Mikrokristalin selulosa (Avicel PH) dan Neusilin (magnesium aluminium trisilikat) yang merupakan komponen utama dalam tablet likuisolid sebagai bahan pembawa diketahui mempunyai karakteristik yang baik sebagai bahan pembentuk tablet. Kemampuan keduanya bersama dengan Aerosil sebagai bahan pelapis menghasilkan serbuk likuisolid bahan obat yang mudah mengalir dan dapat dikompresi dengan baik. Penggunaan *sodium starch glycolate* sebagai bahan

penghancur membuat tablet likuisolid dapat hancur lebih cepat dan Mg stearat sebagai pelincir menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang rendah.

3.3 Disolusi

Disolusi tablet likuisolid dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 karena kalsium atorvastatin sebagai bahan aktif lebih larut dalam medium tersebut dibandingkan dalam pH yang lebih rendah. Profil disolusi tablet likuisolid kalsium atorvastatin dapat dilihat pada Gambar 1. Monografi FI VI menetapkan toleransi disolusi (Q) untuk tablet atorvastatin adalah terlarut tidak kurang dari 70% dalam waktu 30 menit. Hanya tablet likuisolid AA4 yang menunjukkan persentase zat aktif terlarut dalam waktu 30 menit lebih dari 70% dan memenuhi kriteria keberterimaan tahap 1 (S_1) untuk sediaan lepas segera yaitu pada 6-unit yang diuji, tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q+5\%$. Delapan formula tablet likuisolid lainnya termasuk tablet konvensional tidak mampu mencapai nilai $Q > 70\%$.

Produk generik tablet kalsium atorvastatin yang telah beredar di pasaran ternyata juga tidak menunjukkan profil disolusi sebagaimana ditetapkan dalam monografi FI. Pada tablet likuisolid, permukaan zat aktif yang kontak dengan medium disolusi lebih besar karena terdispersi dalam pelarut *non-volatile* yang digunakan. Adanya propilen glikol sebagai pelarut *non-volatile* mampu mendispersikan zat aktif menjadi lebih halus sehingga lebih mudah melarut. Setelah tablet hancur, partikel likuisolid akan terdispersi secara molekuler. Luas area permukaan partikel zat aktif menjadi lebih besar untuk proses disolusi. Peningkatan disolusi kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid terjadi karena pelarut *non-volatile* yang digunakan tetap berada dalam sistem likuisolid sehingga mempertahankan terdispersinya zat aktif dalam bentuk yang lebih halus. Terjadinya peningkatan disolusi kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid ini serupa dengan hasil penelitian Sanjeev, *et al.* (2010); Windriyati *et al.* (2020) serta Patil *et al.* (2021) yang menggunakan pelarut *non-volatile* PEG 400 dan Baskaran *et al.* (2016) yang menggunakan pelarut *non-volatile* propilen glikol dalam sistem likuisolid kalsium atorvastatin.



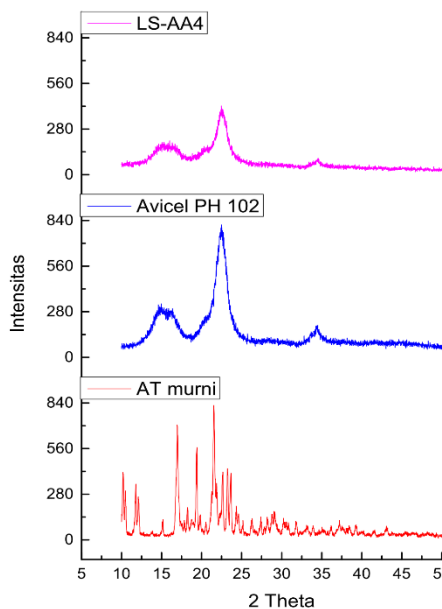
Gambar 1. (a) Profil disolusi tablet likuisolid kalsium atorvastatin dan (b) profil disolusi tablet likuisolid AA4, tablet konvensional (KL) serta produk tablet generik yang beredar di pasaran (AT).

3.4 Analisis XRD

Analisis partikel sistem likuisolid dengan XRD dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan polimorf zat aktif dibandingkan dengan karakteristik asalnya. Perubahan karakteristik partikel seperti perubahan polimorf, terbentuknya amorf atau penurunan kristalinitas sangat mungkin terjadi selama proses pembentukan sistem likuisolid dan dapat mempengaruhi disolusi. Perubahan karakteristik kristal zat aktif kalsium atorvastatin sebelum dan setelah terbentuk sistem likuisolid ditunjukkan dengan perubahan pola difraksi sinar-X.

Difraktogram XRD (Gambar 2) serbuk murni kalsium atorvastatin berupa pola khas yang terdiri dari banyak puncak difraksi. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk murni kalsium atorvastatin berupa kristalin. Avicel PH 102 sebagai komponen utama dalam sistem

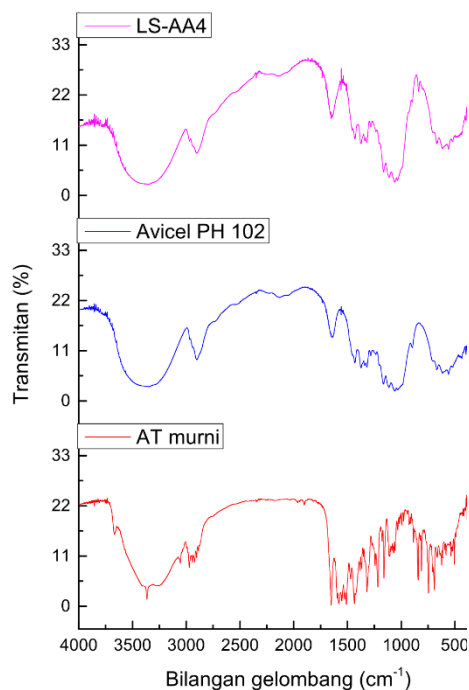
likuisolid menunjukkan pola difraksi khas dengan puncak pada 22,37 (2θ). Sampel sistem likuisolid tidak menampilkan gambaran difraktogram kristalin, namun ada puncak pada 22,40 (2θ) yang menunjukkan bahwa eksipien utama berupa Avicel PH 102 tampak jelas mendominasi pada sistem likuisolid. Tidak adanya puncak-puncak tajam ciri khas dari kalsium atorvastatin dalam sampel serbuk likuisolid menggambarkan bahwa partikel zat aktif terselubung atau terdilusi di dalam partikel mikrokristalin selulosa. Tidak adanya gambaran pola kristalin dalam difraktogram sistem likuisolid kalsium atorvastatin karena terjadi solubilisasi partikel dalam pelarut *non-volatile* propilen glikol yang kemudian diadsorpsi oleh bahan pembawa mikrokristalin selulosa. Solubilisasi yang terjadi pada partikel kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid mengakibatkan perubahan karakteristiknya termasuk peningkatan disolusi (Sanjeev *et al.*, 2010).



Gambar 2. Difraktogram XRD serbuk asal kalsium atorvastatin (AT murni), Avicel PH 102 dan sistem likuisolid AA4

3.5 Analisis FTIR

Perubahan spektra infra merah dari zat aktif setelah proses formulasi sangat mungkin terjadi akibat adanya interaksi kimia antara zat aktif dengan eksipien. Analisis FTIR serbuk likuisolid kalsium atorvastatin dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan spektra akibat interaksi tersebut jika dibandingkan dengan spektra asalnya. Hasil karakterisasi partikel dengan spektroskopi FTIR tampak pada Gambar 3.



Gambar 3. Spektrum IR serbuk asal kalsium atorvastatin (AT murni), Avicel PH 102 dan sistem likuisolid AA4

Spektrum IR serbuk murni kalsium atorvastatin yang digunakan pada tablet likuisolid menunjukkan gugus fungsi khas kalsium atorvastatin yaitu regangan gugus aromatik C=O pada 3365.08 cm^{-1} dan regangan N-H pada 1651.26 cm^{-1} . Spektrum partikel likuisolid juga menunjukkan karakteristik yang sama pada masing-masing bilangan gelombang 3350.1 dan 1645.76 cm^{-1} . Tidak adanya pergeseran bilangan gelombang yang signifikan untuk masing-masing gugus fungsi tersebut menunjukkan bahwa tidak ada interaksi kimia antara kalsium atorvastatin dengan mikrokrystalin selulosa ataupun komponen lain dalam formulasi tablet likuisolid. Namun demikian, ada penurunan intensitas pada kedua puncak serapan tersebut yang disebabkan jumlah sampel kalsium atorvastatin dalam sistem likuisolid yang dipindai jauh lebih sedikit dibandingkan dengan zat aktif murni. Spektrum IR juga menunjukkan tidak adanya puncak baru yang muncul akibat interaksi zat aktif dengan komponen lain dalam sistem likuisolid. Hasil analisis ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Baskaran *et al.* (2016) yang menggunakan propilen glikol sebagai pelarut *non-volatile* pada sistem likuisolid kalsium atorvastatin.

4. Kesimpulan

Kalsium atorvastatin dapat dibuat tablet dengan sistem likuisolid menggunakan pelarut propilen glikol, bahan pembawa selulosa mikrokrystal dan bahan pelapis silikon dioksida koloidal. Disolusi tablet likuisolid AA4 dapat memenuhi kriteria keberterimaan dalam Farmakope Indonesia. Dibandingkan dengan tablet konvensional maupun produk

generik yang beredar di pasaran, tablet likuisolid mampu menghasilkan karakteristik disolusi yang lebih cepat. Namun demikian perlu dibuktikan ketersediaan hayatinya karena pengembangan produk *copy* harus menunjukkan bioekivalensinya dengan produk standar. Formulasi tablet dengan sistem likuisolid dapat dikembangkan sebagai alternatif untuk produksi tablet kalsium atorvastatin di industri farmasi.

Ucapan terimakasih

Ucapan terimakasih terima kasih kepada PT. Etercon Pharma, Demak untuk sampel serbuk kalsium atorvastatin dan PT Phapros Tbk, Semarang untuk sampel sodium *starch glycolate*.

Daftar pustaka

- Baskaran M., Talluri K.B., Kuppusamy G., Karri V.V.S.R., & Kollipara R. (2016). Formulation Development of Atorvastatin Calcium Tablets by Gel Liquisolid Compact Technique for Improving Solid State Stability and Dissolution Profile. *Journal of Drug Research and Development*, 2(4), 1-7. <https://dx.doi.org/10.16966/2470-1009.123>
- Chouksey R., Kumar Jain A., Pandey H., & Maithil A. (2011). Development and Bioavailability Studies of Atorvastatin Nanoemulsion. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(8), 982-988.
- Gozali D., Putra A.F.C., & Sopyan I. (2014). Pengaruh Modifikasi Kristal Kalsium Atorvastatin Terhadap Laju Disolusi. *Bionatura-Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati dan Fisik*, 16(2), 83-88.
- Gozali D., Wardhana Y.W., & Shofa. (2015). Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin. *Pharmascience*, 2(2), 63-70.
- Kadu P.J., Kushare S.S., Thacker D.D., & Gattani S.G. (2011). Enhancement of Oral Bioavailability of Atorvastatin Calcium by Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). *Pharmaceutical Development and Technology*, 16(1), 65-74. <https://doi.org/10.3109/10837450903499333>
- Khan F.N., & Dehghan M.H.G. (2011). Enhanced Bioavailability of Atorvastatin Calcium from Stabilized Gastric Resident Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1077-1086. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9673-3>
- Lu M., Xing H., Jiang J., Chen X., Yang T., Wang D., & Ding P. (2016). Liquisolid Technique and Its Applications in Pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(2), 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.09.007>
- Oishi T.S., Nimmi I., & Islam S.M.A. (2011). Comparative In Vitro Bioequivalence Analysis of Some Generic Tablets of Atorvastatin, a BCS Class II Compound. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 14(1), 61-66.
- Panghal D., Nangpal M., Thakur G.S., & Arora S. (2014). Dissolution Improvement of Atorvastatin Calcium using Modified Locust Bean Gum by the Solid Dispersion Technique. *Scientia Pharmaceutica*, 82(1), 177-191. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1301-23>
- Patil P.R., Mahaparale P.R., & Shaikh K.U. (2021). Formulation, Development and Evaluation of Atorvastatin Ethosomal Gel. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(3), 1849-1859. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12\(3\).1849-59](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12(3).1849-59)
- Popy F.A., Dewan I., Parvin M.N., & Islam S.M.A. (2012). Evaluation of In Vitro Equivalence for Tablets Containing the Poorly WaterSoluble Compound Atorvastatin. *Dissolution*

- Technologies*, 19(4), 30–33.
- Prabhu P., & Patravale V. (2015). Dissolution Enhancement of Atorvastatin Calcium by Co-Grinding Technique. *Drug Delivery Translational Research*, 6(4), 380–391. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0271-x>
- Rodde M.S., Divase G.T., Devkar T.B., & Tekade A.R. (2014). Solubility and Bioavailability Enhancement of Poorly Aqueous Soluble Atorvastatin: In Vitro , Ex Vivo , and In Vivo Studies. *Biomed Research International*, 2014, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/463895>
- Sanjeev R., Gubbi, & Jarag, R. (2010). Formulation and Characterization of Atorvastatin Calcium Lquisolid Compacts. *Asian Journal Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 50–60.
- Snela A., Jadach B., Froelich A., Skotnicki M., Milczewska K., Rojewska M., Voelkel A., Prochaska K., & Lulek J. (2019). Self-Emulsifying Drug Delivery Systems with Atorvastatin Adsorbed on Solid Carriers: Formulation nd In Vitro Drug Release Studies. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 577, 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.05.062>
- Sonje V.M., Kumar L., Meena C.L., Kohli G., Puri V., Jain R., Bansal A.K., & Brittain H.G. (2010). Atorvastatin Calcium. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 35, 1-70. [https://doi.org/10.1016/S1871-5125\(10\)35001-1](https://doi.org/10.1016/S1871-5125(10)35001-1)
- Spireas S. (1998). Lquisolid Systems and Methods of Preparing Same. *Unites States Patent*. 1–9.
- Vraníková B., & Gajdziok J. (2013). Lquisolid Systems and Aspects Influencing Their Research and Developent. *Acta Pharmaceutica*, 63, 447–465. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0034>
- Vraníková B., Gajdziok J., & Vetchý D. (2015). Modern Evaluation of Lquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *Biomed Research International*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/608435>
- Wicaksono Y., Setyawan D., Siswandono S., & Siswoyo T.A. (2019). Preparation and Characterization of a Novel Cocrystal of Atorvastatin Calcium with Succinic Acid Cofomer. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(3), 660-667. <https://doi.org/10.22146/ijc.35801>
- Wicaksono Y., Wisudyaningsih B., & Siswoyo T.A. (2017). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium by Co-Crystallization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(7), 1497-1502. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i7.6>
- Windriyati Y.N., Badriyah M., Kusumaningtyas D.A., & Riesmalia R.L. (2020). Lquisolid Tablets Formulation of Atorvastatin Calcium Using Polyethylene Glycol 400 as Solvent and Some Carrier Materials. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 31(4), 305–311. <https://doi.org/10.22146/ijp.1138>
- Yadavb A.V., & Yardava V.B. (2009). Lquisolid Granulation Technique For Tablet Manufacturing: An Overview. *Journal of Pharmacy Research*



Indonesian marine active compound as main protease inhibitor of SARS-CoV-2: molecular docking study

Senyawa aktif kelautan Indonesia sebagai *inhibitor protease* utama SARS-CoV-2: studi *molecular docking*

Mohamad Reski Manno*, Dwi Utami

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Indonesia

*Corresponding author: ikhymanno97@gmail.com

Abstract

Background: Many natural and synthetic treatments are used to help the COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) patient's recovery, but the effectiveness of inhibiting this virus still needs to be studied further.

Objective: To predict whether chondroitin sulfate compounds in sea cucumbers have antiviral activity in COVID-19.

Methods: The antiviral activity of chondroitin sulfate was tested on COVID-19 based on its interaction with the 6LU7 and 2GTB proteins, which are the main proteases (M pro) found in COVID-19, using the molecular docking method *in silico*. The research stages were the preparation of the 6LU7 and 2GTB protein structure databases, the preparation and optimization of the 3D chondroitin sulfate structure using the Biovia Discovery Studio application, and the validation of the molecular docking and chondroitin sulfate docking methods on the 6LU7 and 2GTB proteins using the Autodock 4.2 application.

Results: Chondroitin sulfate has a higher affinity and forms hydrogen bonds with 6LU7 protein with an affinity value for the 6LU7 receptor (-9.5 kcal/mol) with RMSD I.b. (0.000) and RMSD u.b. (0.000) compared to 2GTB protein, which has a lower affinity, namely the affinity value of the 2GTB receptor (-7.7 kcal/mol) with RMSD I.b. (0.000) and RMSD u.b. (0.000).

Conclusion: Based on the results of molecular docking studies, chondroitin sulfate has potential as an antiviral activity because it has affinity with 6LU7 and 2GTB proteins, which can inhibit the infection pathway of the COVID-19 virus.

Keywords: COVID-19, chondroitin sulfate, 6LU7 and 2GTB receptors, molecular docking

Intisari

Latar belakang: Banyak pengobatan secara alami atau pun sintetik yang digunakan untuk membantu kesembuhan pasien COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) tetapi efektifitas dalam menghambat virus ini masih perlu untuk dikaji lebih dalam lagi.

Tujuan: Untuk memprediksi suatu hubungan aktivitas senyawa kondroitin sulfat pada teripang pasir sebagai antivirus pada COVID-19.

Metode: Dilakukan uji aktivitas kondroitin sulfat sebagai antivirus pada COVID-19 berdasarkan interaksinya pada protein 6LU7 dan 2GTB yang merupakan *protease* utama (M pro) yang ditemukan pada COVID-19, menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Tahapan penelitian yang dilakukan adalah penyiapan database struktur protein 6LU7 dan 2GTB, preparasi dan optimasi struktur 3D kondroitin sulfat menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio, serta validasi metode *molecular docking* dan *docking* kondroitin sulfat pada protein 6LU7 dan 2GTB menggunakan aplikasi Autodock 4.2.

Hasil: Kondroitin sulfat memiliki afinitas yang lebih tinggi dan membentuk ikatan hidrogen dengan protein 6LU7 dengan nilai afinitas untuk reseptor 6LU7 (-9.5 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) dibandingkan dengan protein 2GTB yang memiliki afinitas yang lebih rendah yaitu dengan nilai afinitas reseptor 2GTB (-7.7 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000).

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian *molecular docking*, kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas dengan protein 6LU7 dan 2GTB yang mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, kondroitin sulfat, reseptor 6LU7 dan 2GTB, *molecular docking*

1. Pendahuluan

COVID-19 merupakan wabah penyakit yang menginfeksi saluran pernafasan pada manusia. Wabah ini tidak hanya terjadi di Indonesia, melainkan terjadi di hampir di seluruh negara di dunia WHO (*World Health Organization*) melaporkan bahwa data global per 15 Juli 2020, sebanyak 13.150.645 kasus terkonfirmasi di 215 negara terjangkit, dengan total kasus kematian telah mencapai 574.464 jiwa. Di Indonesia sendiri, Kementerian Kesehatan RI melaporkan data per 1 Juli 2020 sebanyak 78.572 kasus terkonfirmasi positif dengan kasus kematian mencapai 3.710 jiwa di 464 kabupaten/kota terjangkit (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Wabah ini pertama kali dilaporkan muncul di Wuhan, China pada Desember 2019, yang membunuh 1800 orang dan menginfeksi lebih dari 70.000 orang pada hari pertama pandemi (Shereen *et al.*, 2020). Secara resmi WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global dan mengklasifikasikannya sebagai darurat internasional pada 11 Maret 2020 (Stahel, 2020). WHO menyatakan bahwa wabah ini disebabkan oleh corona virus dengan strain baru yang disebut SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2*) (Lai *et al.*, 2020).

Pada Januari 2020, pemerintah China telah memastikan bahwa virus ini dapat menyebar dari manusia ke manusia. Virus ini dapat ditularkan melalui *airborne droplet* dari batuk, bersin dan kontak (Li *et al.*, 2020). Corona virus memiliki kemampuan bertahan yang cukup baik dalam keadaan kering, bahkan ditemukan kasus dimana virus bermutasi dalam tubuh manusia sehingga memiliki kemampuan penyebaran yang sangat kuat dan infeksius (Burhan, 2020). COVID-19 menjadi wabah yang meresahkan dikarenakan penyebarannya yang terjadi dengan sangat cepat melalui kontak antara manusia dengan manusia. Sehingga jumlah penderita terkonfirmasi secara drastis meningkat dalam waktu yang singkat. Dengan demikian, dibutuhkan pemahaman yang intensif mengenai virus corona serta cara menanggulangnya agar angka penyebaran tidak semakin meningkat. Berbagai pengobatan telah digunakan untuk membantu kesembuhan pasien tetapi efektifitas dalam menghambat virus ini masih perlu untuk dikaji lebih dalam mengenai permasalahan penanggulangan dan pencegahan COVID-19 ini.

Saat ini, obat yang spesifik untuk mengobati COVID-19 belum ditemukan. Berbagai penelitian dilakukan oleh banyak pihak untuk mencari obat yang ampuh untuk membunuh virus corona jenis baru ini. Sehingga dibutuhkan terapi khusus yang efektif dalam menghambat virus ini. Hal tersebut mendorong banyak peneliti untuk melakukan riset lebih lanjut untuk menemukan senyawa obat baru yang poten dan aman untuk menghambat kerja enzim protease COVID-19. Teripang pasir merupakan salah satu hasil biota laut yang dapat dijadikan sebagai sumber senyawa bioaktif yang

berpotensi sebagai senyawa antivirus karena kandungan kondroitin sulfat yang dipercaya sebagai penghambat virus (Darmananda, 2002). Oleh karena itu dilakukan *molecular docking* yang merupakan metode komputasi untuk memprediksi suatu hubungan apakah senyawa tersebut mempunyai aktifitas antivirus sebelum diujikan. Percobaan dengan *docking* molekul ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis senyawa kimia kondroitin sulfat yang terdapat pada teripang pasir terkait aktifitasnya sebagai antivirus dalam menghambat jalur infeksi virus COVID-19 pada reseptor 6LU7 dan 2GTB.

2. Metode

2.1 Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada *docking* molekuler ini adalah seperangkat komputer dengan spesifikasi Windows 10 64 bit Intel Core i3-6006U (2.0 GHz, 3MB L3 Cache) RAM 4.00 GB, Program *docking* Autodock 4.2 pada OS WIN10, Autodock Vina dan Biovia Discovery Studio (BDS) serta LigPlot + v2.2.

Bahan yang digunakan pada *docking* molekuler adalah struktur kristal protease utama COVID-19 (pdb id: 6LU7) dan struktur kristal peptidase utama virus corona SARS (pdb id: 2GTB) yang di unduh dari <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> serta struktur tiga dimensi kondroitin sulfat yang diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> yang dibuat dan dipreparasi menggunakan program Biovia Discovery Studio (BDS).

2.2 Preparasi protein dan ligan

Preparasi protein 6LU7 dan 2GTB dilakukan dengan cara yaitu dengan memilih protein dalam bentuk yang aktif yang berikatan dengan *native ligand* yang tersedia pada (RSCB.pdb) atau Protein Data Bank. Kemudian dilakukan pemisahan antara protein dan *native ligand* menggunakan program Biovia Discovery Studio untuk menyediakan (*pocket/cavity*) untuk mengetahui bentuk kantung dan koordinat kantung sebagai bahan *docking* dan kemudian diperoleh struktur protein 6LU7 dan 2GTB tanpa ikatan air dan ligan. Untuk preparasi ligan dan protein dilakukan dengan menggunakan AutoDock Tools secara manual sehingga didapat ligan dan protein dalam format.pdbqt. Selain itu, disiapkan pula file konfigurasinya.

2.3 Validasi metode docking

Docking terhadap *native ligand* dilakukan untuk mencari konformasi 3D *native ligand* terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat masa struktur dan besaran *grid box* dari

binding site pocket dalam satuan angstrom (Vina) atau number of points (AutoDock). Konformasi hasil *docking* yang diperoleh disejajarkan dengan konformasi *native ligand* hasil pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Hasil penelitian sebelumnya, nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 5, semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik.

2.4 *Docking kondroitin sulfat pada protein 6LU7 dan 2GTB*

Senyawa uji kondroitin sulfat yang telah dioptimasi dengan protein 6LU7 dan 2GTB yang telah dihilangkan *native ligand*-nya menggunakan program Autodock 4.2 dengan *grid box* hasil validasi. Penentuan *grid box* dilakukan untuk mengetahui titik koordinat pada *active site* dari reseptor dengan menggunakan *software* Autodock Tools. Data hasil pembuatan *grid box* yang diperoleh berupa *spacing* dalam satuan angstrom, ukuran (x,y, dan z) dan nilai *center grid box* (x,y, dan z). Data kemudian disimpan dalam *file config.txt*. Setelah itu dilakukan proses penambatan molekul dengan vina dijalankan melalui *command prompt*. Hasil analisis akan menunjukkan nilai *binding affinity* (kcal/mol) dan nilai RMSD atau senyawa dengan konformasi dan energi ikatan terendah untuk berikatan dengan protein target.

2.5 *Visualisasi senyawa hasil docking*

Visualisasi interaksi antara senyawa ligan dan reseptor dilakukan dengan menggunakan Biovia Discovery Studio dan program LigPlot + v2.2.

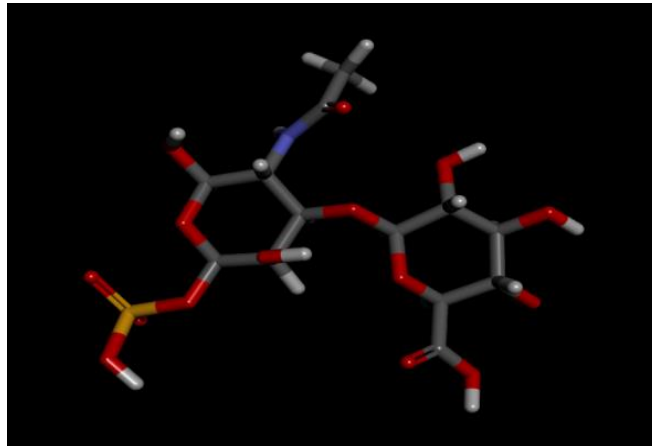
2.6 *Analisis hasil simulasi docking*

Analisis penambatan ligan dengan parameter berupa berupa struktur ligan, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik yang terbentuk serta nilai energi bebas (ΔG) pada masing-masing molekul ligan. Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa uji dengan reseptor. Semakin rendah energi ikatan, maka semakin kuat ikatan antara senyawa dengan reseptor. Interaksi yang terjadi antara kondroitin sulfat dengan protein 6LU7 dan 2GTB dilihat dari jenis ikatan yang terbentuk antara kondroitin dengan protein target.

3. Hasil dan pembahasan

Docking merupakan interaksi penambatan antara ligan dan protein yang digunakan untuk prediksi posisi dan orientasi ligan ketika terikat pada reseptor protein (Girija *et al.*, 2010). Preparasi protein 6LU7 dan 2GTB dilakukan dengan memisahkan protein dengan *native ligand* sehingga

tersedia ruang (*pocket/cavity*) yang nantinya digunakan saat proses *docking* kondroitin sulfat pada protein tersebut. Makromolekul dipreparasi agar didapatkan protein tanpa ligan dan air dengan perangkat lunak Discovery Studio. Hasil dari proses preparasi protein ini adalah struktur protein tanpa *native ligand* dan dengan *native ligand* yang disimpan dalam bentuk *file* pdb.



Gambar 1. Penampakan hasil preparasi ligan kondroitin sulfat pada Biovia Discovery System (BDS)

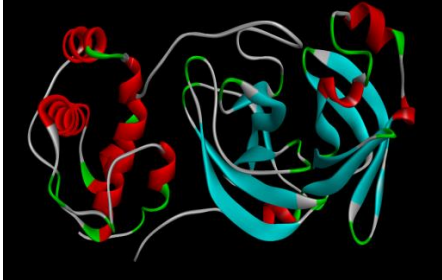
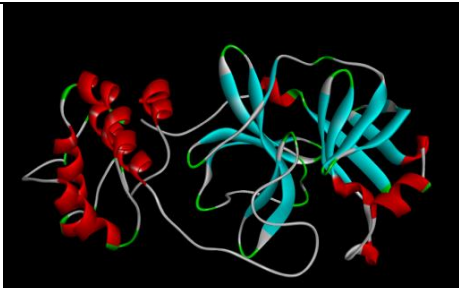
Ligan uji yang digunakan berupa kondroitin sulfat dimana merupakan glikosaminoglikan (GAG) tersulfatisasi yang tersusun atas rantai gula bercabang (N-asetilgalaktosamin dan asam glukuronat). Senyawa biasanya ditemukan menempel pada protein sebagai bagian dari senyawa proteoglikan seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.

Tabel 1. menunjukkan struktur protein yang ditemukan di kantong situs aktif 6LU7 dan 2GTB. 6LU7 adalah protease (M pro) utama yang ditemukan pada COVID-19, yang telah terstruktur dan direposisi di PDB dan dapat diakses oleh publik mulai awal Februari 2020. 2GTB adalah protease utama yang ditemukan di CoV yang terkait dengan pernapasan akut yang parah Sindroma (SARS), yang dapat diakses di PDB dan disarankan menjadi target obat yang potensial 2019-nCov. Penelitian Xu, 2020 menyebutkan bahwa protease utama pada 2019-nCov memiliki 96% kesamaan dengan SARS.

Validasi metode *molecular docking* kembali dilakukan terhadap protein 6LU7 dan 2GTB tanpa *ligand* dengan *native ligand* yang telah dipisahkan sebelumnya menggunakan program Autodock 4.2. dengan menggunakan parameter validasi metode yang digunakan adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang merupakan pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom antara struktur eksperimental dengan struktur hasil *docking* pada protein (Lestari, 2015). Metode dikatakan valid apabila memperoleh nilai $RMSD < 3$, sehingga hasil validasi yang didapatkan

menunjukkan bahwa metode yang digunakan telah valid (Jain & Nicholls, 2008). Semakin kecil nilai RMSD yang didapatkan maka menunjukkan pose ligand yang semakin baik (Agistia *et al.*, 2013).

Tabel 1. Struktur target protein 6LU7 dan 2GTB

No	PDB ID	Makromolekul
1.	6LU7	
2.	2GTB	

Optimasi dilakukan untuk memperbaiki kekurangan yang ada dari data protein yang diunduh, antara lain perbaikan muatan dan residu serta penambahan hidrogen. Optimasi ini dibuat dan dipreparasi menggunakan program Biovia Discovery Studio (BDS). Berdasarkan proses *docking* akan diperoleh energi ikatan (ΔG) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor androgen. ligan-reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil harga ΔG interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Interaksi molekul pada ligan-reseptor mencakup interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan ikatan hidrogen yang berkontribusi pada harga energi ikatan (ΔG) dari ligan-reseptor.

Tabel 2. Hasil penambatan reseptor 6LU7 dan ligan dengan menggunakan Comand. Prompt Autodock Vina.

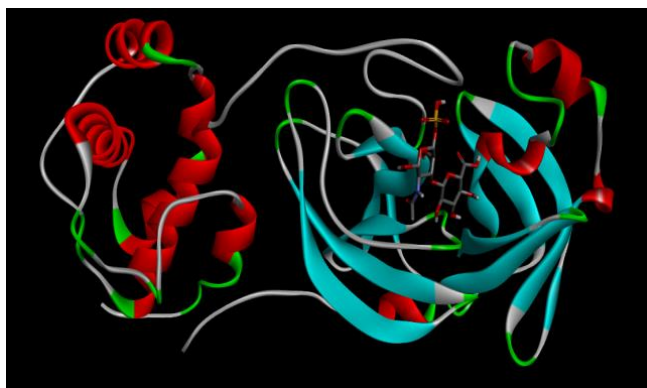
Mode	Affinity (kcal/mol)	Dist from best mode	
		RMSD l.b.	RMSD u.b.
1.	-7.7	0.000	0.000
2.	-7.6	18.700	21.746
3.	-7.5	29.128	31.643
4.	-7.5	18.523	20.433
5.	-7.4	28.423	29.799
6.	-7.3	27.892	30.069
7.	-7.1	35.194	38.650
8.	-7.1	28.066	29.997
9.	-7.0	20.118	22.238

Tabel 3. Hasil penambatan reseptor 2GTB dan ligan dengan menggunakan Comand. Prompt Autodock Vina.

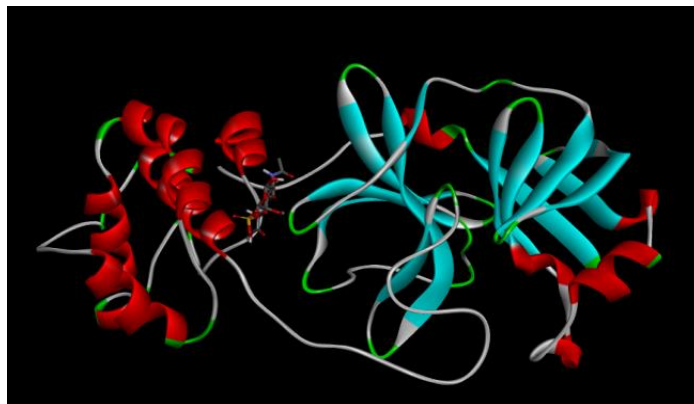
Mode	Affinity (kcal/mol)	Dist from best mode	
		RMSD l.b.	RMSD u.b.
1.	-9.5	0.000	0.000
2.	-8.2	3.035	5.798
3.	-8.1	3.876	7.582
4.	-8.0	24.209	26.328
5.	-7.8	4.076	5.270
6.	-7.7	1.883	2.050
7.	-7.7	2.953	5.965
8.	-7.2	23.452	26.002
9.	-7.2	23.518	27.420

Proses penambatan molekul pada *Comand Prompt* yang bertujuan untuk mencapai konformasi protein dan ligan yang optimal sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan dapat diminimalkan untuk memperoleh konformasi paling stabil atau nilai (ΔG) yang paling negatif. Hasil penambatan reseptor 6LU7 dan ligan mempunyai nilai ligan *binding affinity* lebih baik dibanding hasil penambatan reseptor 2GTB dan ligan. Dengan nilai *affinity* untuk reseptor 6LU7 (-9.5 kcal/mol) dengan RMSD l.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) dan untuk reseptor 2GTB (-7.7 kcal/mol) dengan RMSD l.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2 dan 3. Hal ini menunjukkan kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas yang tinggi sehingga mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

Hasil visualisasi tiga dimensi (3D) pada area penambatan ligan dan reseptor menunjukkan adanya ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang mana kedua senyawa tersebut memiliki nilai ikatan konformasi (ΔG) yang stabil seperti yang terlihat pada Gambar 2 dan 3.

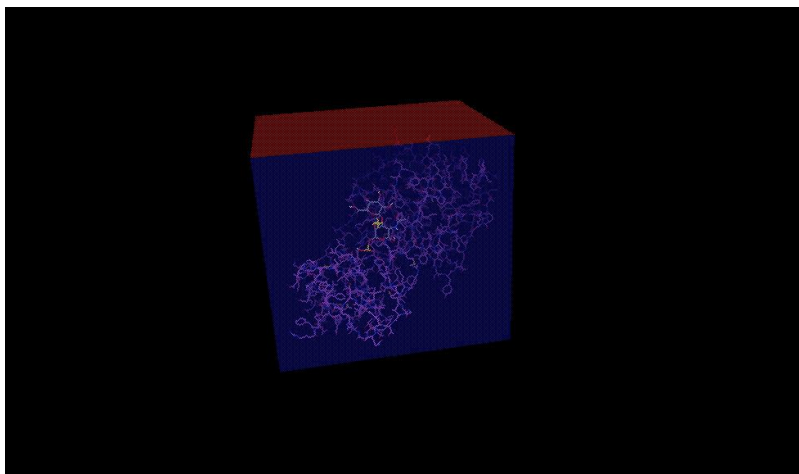


Gambar 2. Penampakan hasil penggabungan antara ligan-reseptor 6LU7 pada Biovia Discovery System (BDS)

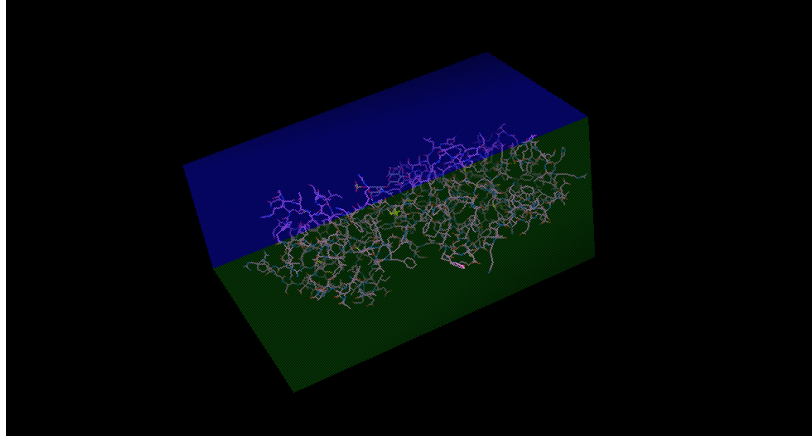


Gambar 3. Penampakan hasil penggabungan antara ligan-reseptor 2GTB pada Biovia Discovery System (BDS)

Pembuatan *Grid Box* dengan dimensi (76x82x98) yang ditandai sebagai *size x,y dan z* dan ukuran dari *center Grid Box* yaitu (-17.871, 20.321, dan 43.937) pada reseptor 6LU7 dan dimensi (126x78x72) yang ditandai sebagai *size x,y dan z* dan ukuran dari *center Grid Box* yaitu (4.49, 0.414, dan 13.467) pada reseptor 2GTB yang di tandai dengan *x, y, dan z* yang mana ligan dijadikan sebagai *centernya* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3 dan 4.



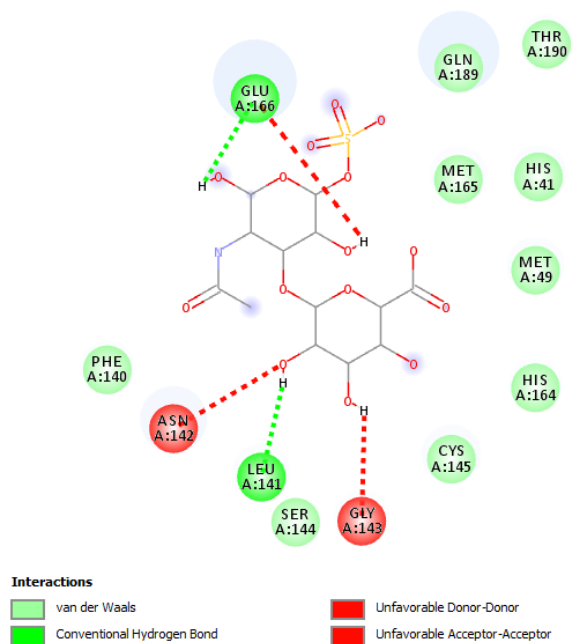
Gambar 3. Pembuatan *Grid Box* antara ligan-reseptor 6LU7



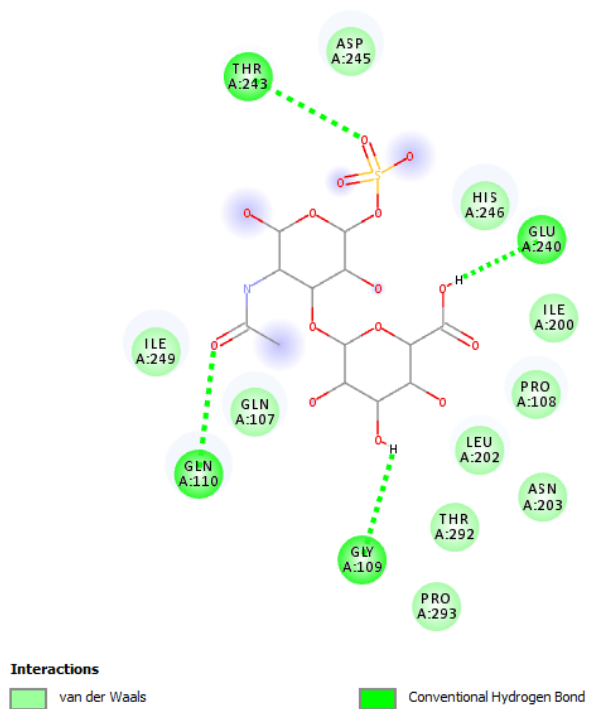
Gambar 4. Pembuatan *Grid Box* antara ligan-reseptor 2GTB

Jumlah processor yang digunakan sebanyak 4 yang telah disesuaikan dengan kemampuan processor komputer yang digunakan. Data hasil *docking* yang didapatkan antara lain beberapa bentuk atau pose ligan hasil perhitungan yang disimpan dalam bentuk *pdbqt* serta data log energi ikatan (*binding affinity*) dalam satuan *kcal/mol* dan besaran RMSD yang dihasilkan dari pose ligan. Bentuk ligan yang dipakai ditentukan berdasarkan besaran RMSD hasil perhitungan. Bentuk ligan dengan RMSD terkecil (0,0) digunakan sebagai representasi bentuk interaksi antara ligan uji dengan protein. Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan reseptor yang diperoleh dari konformasi ligan dengan energi terkecil. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka, afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor semakin rendah. Hasil data seperti yang diperlihatkan pada Tabel 2 dan 3 yang menunjukkan nilai energi dari ligan dan reseptor yang diuji dengan menggunakan AutoDock.

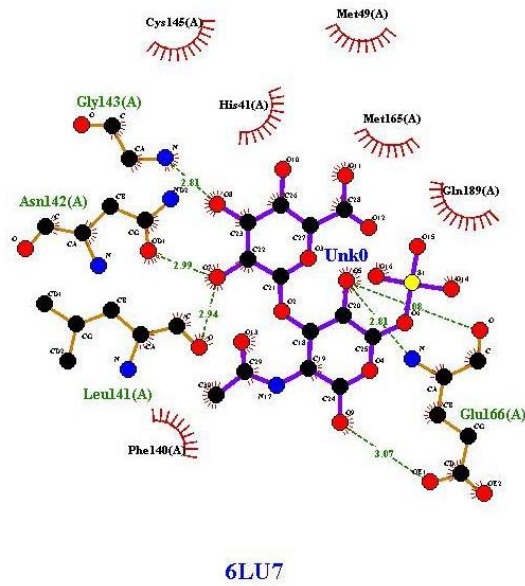
Hasil pengamatan yang dilakukan dengan menggunakan Biovia Discovery Studio dan program LigPlot + v2.2. Visualisasi hasil dengan menggunakan Biovia Discovery Studio ditunjukkan pada Gambar 5 dan 6. Sedangkan untuk visualisasi hasil dengan menggunakan program LigPlot + v2.2 ditunjukkan pada Gambar 7 dan 8. Terlihat residu yang berinteraksi dengan ligan uji. Selain itu, hasil visualisasi menunjukkan adanya ikatan Van der Waals dan ikatan hidrogen. Energi ikatan menunjukkan afinitas antara kondrotin sulfat dengan protein tersebut, semakin kecil energi ikatan yang diperoleh maka semakin stabil ikatan yang terbentuk (Laksmiani *et al.*, 2016).



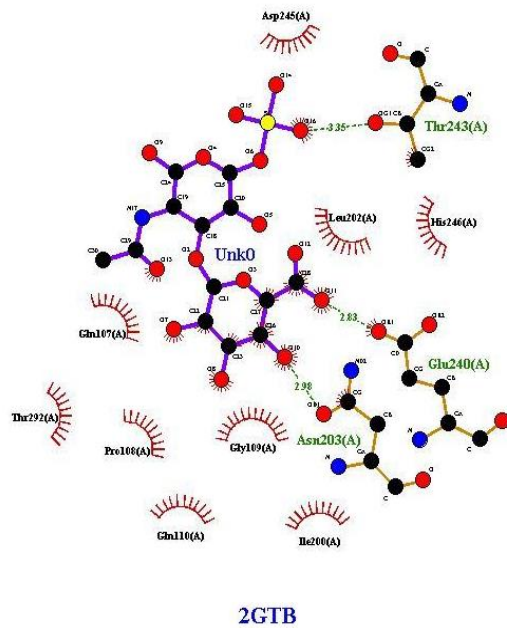
Gambar 5. Penampakan struktur ligan-reseptor 6LU7 dengan menggunakan Biovia Discovery Studio.



Gambar 6. Penampakan struktur ligan-reseptor 2GTB dengan menggunakan Biovia Discovery Studio.



Gambar 7. Penampakan struktur ligan-reseptor 6LU7 dengan menggunakan program LigPlot+ v2.2.



Gambar 8. Penampakan struktur ligan-reseptor 2GTB dengan menggunakan program LigPlot+ v2.2.

Berdasarkan nilai energi ikatan yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas dan membentuk ikatan hidrogen dengan protein 6LU7 dan 2GTB. Ikatan yang terjadi antara kondroitin sulfat dan protein 6LU7 dan 2GTB mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian *molecular docking*, ligan kondroitin sulfat yang bekerja pada reseptor 6LU7 mempunyai nilai *binding affinity* lebih baik dibanding dengan ligan kondroitin sulfat yang bekerja pada reseptor 2GTB. Dengan nilai *affinity* untuk reseptor 6LU7 (-9.5 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000) dan untuk reseptor 2GTB (-7.7 kcal/mol) dengan RMSD I.b. (0.000) dan RMSD u.b. (0.000). Kondroitin sulfat memiliki potensi aktivitas sebagai antivirus karena memiliki afinitas dengan protein 6LU7 dan 2GTB yang mampu menghambat jalur infeksi virus COVID-19.

Daftar pustaka

- Agistia D.D., Purnomo H., Tegar M., & Nugroho A.E. (2013). Interaksi Senyawa Aktif Dari *Aegle Marmelos Correa* Sebagai Anti Inflamasi Dengan Reseptor Cox-1 dan Cox-2. *Traditional Medicine Journal*, 18(2), 80–87.
- Burhan E. (2020). Coronavirus yang Meresahkan Dunia. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 70(2), 1–3. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.70.2-2020-170>
- Darmananda S. (2002). Sea Cucumber. *Portland Oregeon*. URL <http://www.itmonline.org/arts/seacuke.htm>
- Girija C.R., Karunakar P., Poojari C.S., Begum N.S., & Syed A.A. (2010). Molecular Docking Studies of Curcumin Derivatives with Multiple Protein Targets for Procarcinogen Activating Enzyme Inhibition. *Journal of Proteomics & Bioinformatics*, 3(6), 200–203. <https://doi.org/10.4172/jpb.1000140>
- Jain A.N., & Nicholls A. (2008). Recommendations for Evaluation of Computational Methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22, 133–139. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-5>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Situasi Terkini Perkembangan Novel Coronavirus (COVID-19). <https://covid19.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-15-juli-2020/#.XxEzR2YRWMo> (diakses 15 Juli 2020).
- Lai C., Shih T., Ko W., Tang H., & Hsueh P. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and The Challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Laksmiani N.P.L., Paramita N.L.P.V., & Wirasuta I.M.A.G. (2016). In Vitro and In Silico Antioxidant Activity of Purified Fractions From Purple Sweet Potato Ethanolic Extract. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(8), 177–181.
- Lestari T. (2015). Studi Interaksi Senyawa Turunan 1, 3-Dibenzoiltiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3), 163–169.
- Li C., Zhao W., He C., Wu D., Yue Y., & Chen Y. (2020). COVID-19 Prevention and Control Strategies for Psychiatric Hospitals. *Psychiatry Research*, 289, 112935. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112935>
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 24:91-98.
- Stahel, P.F. (2020). How to Risk-stratify Elective Surgery During The COVID-19 Pandemic?. *Patient Safety in Surgery*. 14(8) :1-4.
- Xu Y.(2020). Unveiling the origin and transmission of 2019-nCoV. *Trends Microbiol*. 28(4):239-240



Monoterpenoid and sesquiterpenoid active compounds from essential oils of the rhizomes of the *Zingiberaceae* family

Senyawa aktif monoterpenoid dan sesquiterpenoid dari minyak atsiri rimpang suku *Zingiberaceae*

Hasna Nur Shifa, Lia Marliani, Aris Suhardiman

Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

*Corresponding author: 191ff04033@bku.ac.id

Abstract

Background: Plants of the *Zingiberaceae* family are widely grown and cultivated in Indonesia. One of the uses of these plants by the community is as traditional medicine. The part of the plant that is often used as a traditional medicine in the *Zingiberaceae* family is the rhizome. The potential of *Zingiberaceae* as a drug is closely related to its pharmacological activity and the active compounds it contains. Essential oils are materials contained in the *Zingiberaceae* family and have the potential to be active compounds.

Objective: This review article was compiled to study the compounds contained in the essential oil of the *Zingiberaceae* family and the biological activities of these compounds.

Method: Article reviews were conducted using an electronic literature search method through journal portals such as Google Scholar, Science Direct, and Research Gate using keywords, namely identification of the chemical content of essential oils, rhizomes, *Zingiberaceae*, biological activity, and pharmacological activity.

Results: This study found that the main terpenoid compounds in the essential oil from the rhizome of the *Zingiberaceae* family are α -cineol, β -pinene, β -sesquiphellandrene, and α -Zingiberene. Each of them has a different pharmacological activity, such as antibacterial, antiviral, or cytotoxic.

Conclusion: The essential oil from the rhizomes of the *Zingiberaceae* family has great potential to be developed as a medicinal ingredient with antibacterial, antiviral, and anticancer properties. Before being used as a drug, it is necessary to carry out further research on toxicity, biopharmaceutical, and clinical research.

Keywords: Essential oil, rhizome, *Zingiberaceae*, terpenoid

Intisari

Latar belakang: Tumbuhan suku *Zingiberaceae* banyak tumbuh dan dibudidayakan di Indonesia. Salah satu pemanfaatan tumbuhan tersebut oleh masyarakat adalah sebagai obat tradisional. Bagian tumbuhan yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional dari suku *Zingiberaceae* adalah rimpang. Potensi suku *Zingiberaceae* sebagai obat berhubungan erat dengan aktivitas farmakologi dan senyawa aktif yang dikandungnya. Minyak atsiri merupakan zat yang terkandung dalam suku *Zingiberaceae* dan berpotensi sebagai senyawa aktif.

Tujuan: Review artikel ini disusun untuk mengkaji senyawa yang terkandung pada minyak atsiri rimpang tanaman suku *Zingiberaceae* dan aktivitas biologi dari senyawa tersebut.

Metode: Review artikel dilakukan menggunakan metode pencarian literatur secara elektronik melalui portal jurnal seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *Research Gate* dengan menggunakan kata kunci yaitu identifikasi kandungan kimia minyak atsiri, rimpang, *Zingiberaceae*, aktivitas biologi, aktivitas farmakologi.

Hasil: Senyawa terpenoid yang banyak terkandung dalam minyak atsiri rimpang suku *Zingiberaceae*, yaitu *1,8-cineol*, α -pinene, β -pinene, β -sesquiphellandrene dan α -Zingiberene. Masing-masing memiliki aktivitas farmakologi berbeda seperti antibakteri, antivirus, dan sitotoksik.

Kesimpulan: Minyak atsiri dari rimpang suku *Zingiberaceae* berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai bahan obat seperti antibakteri, antivirus dan antikanker. Sebelum digunakan sebagai obat

,perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas, biofarmasetika, dan penelitian secara klinis.

Kata kunci: Minyak atsiri; rimpang; *Zingiberaceae*, terpenoid

1. Pendahuluan

Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang memiliki beragam kekayaan alam yang telah banyak dimanfaatkan secara turun temurun oleh masyarakatnya. Salah satu kekayaan alam tersebut adalah kekayaan tumbuhan yang tersebar luas di Indonesia. Beragam tumbuhan telah banyak digunakan sebagai obat tradisional. Oleh karena itu, tumbuhan dapat berpotensi menjadi objek penelitian dalam pencarian obat baru. Pemanfaatannya terutama dalam bidang kesehatan harus diiringi dengan penelitian yang memberikan bukti ilmiah mengenai khasiat dari tumbuhan obat.

Tumbuhan dari suku *Zingiberaceae* merupakan tumbuhan yang banyak tumbuh di Indonesia. Tumbuhan dari suku *Zingiberaceae* telah dimanfaatkan diantaranya sebagai bumbu rempah, obat tradisional, pewarna alami dan parfum. Bagian yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional dari suku *Zingiberaceae* adalah rimpang. Ada beberapa jenis tumbuhan dari suku *Zingiberaceae* yang biasa dijadikan obat, di antaranya adalah jahe (*Zingiber officinale*), kunyit (*Curcuma dosmetica*), lengkuas (*Alpinia galanga*), kencur (*Kaempferia galanga L*), kecombrang (*Nicolaia speciosa*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), lempuyang (*Zingiber aromaticum* Vall.), temu giring (*Curcuma heyneane* Val.) (Washikah, 2016). Pemanfaatan tanaman tersebut sebagai obat tradisional juga didukung beberapa penelitian yang menguji aktivitas farmakologinya.

Aktivitas farmakologi bahan alam ditentukan oleh kandungan senyawa dalam bahan alam tersebut. Suatu tumbuhan memiliki kandungan kimia yang beragam dan memiliki fungsi yang berbeda-beda. Potensi aktivitas farmakologi dari suatu tumbuhan didapatkan dari senyawa aktif yang terkandung dari tumbuhan tersebut. Tumbuhan dari suku *Zingiberaceae* diketahui banyak menghasilkan campuran kompleks dari senyawa *volatile* (Pintatum *et al.*, 2020).

Minyak atsiri merupakan zat *volatile* yang banyak ditemukan pada tumbuhan dari suku *Zingiberaceae*. Minyak atsiri dapat diperoleh dari berbagai bagian dari tumbuhan seperti, akar, batang, ranting, daun, bunga dan buah (Rahayu, 2019). Beberapa penelitian telah melakukan identifikasi kandungan kimia minyak atsiri dari berbagai jenis tumbuhan suku *Zingiberaceae*. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan tersebut, diketahui minyak atsiri yang terkandung pada tumbuhan suku *Zingiberaceae* terdiri dari senyawa

terpenoid terutama dalam bentuk monoterpenoid dan sesquiterpenoid (Oktavianawati *et al.*, 2018).

Kandungan senyawa terpenoid dari minyak atsiri pada berbagai spesies suku *Zingiberaceae* sangat beragam jumlah dan jenisnya. Setiap senyawa tersebut memiliki aktivitas biologi yang berbeda. Berdasarkan data-data penelitian yang telah dilakukan sebelumnya maka pada review artikel ini dilakukan penentuan senyawa mayor monoterpenoid dan sesquiterpenoid yang terkandung pada rimpang dari berbagai spesies suku *Zingiberaceae* dan aktivitas biologi yang dimiliki senyawa tersebut.

2. Metode

Pencarian literatur dilakukan secara elektronik melalui portal jurnal seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, *Research Gate* dengan menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan penelitian. Kata kunci yang digunakan yaitu identifikasi kandungan kimia minyak atsiri, rimpang, *Zingiberaceae*, aktivitas biologi, aktivitas farmakologi. Jurnal-jurnal yang muncul dengan kata kunci tersebut kemudian disaring agar yang muncul merupakan jurnal dengan terbitan minimal 10 tahun terakhir. Penyaringan jurnal tersebut dilakukan dengan menggunakan fitur filter pada portal jurnal. Reputasi jurnal tersebut diperiksa dengan menggunakan *Scimago* dan *Sinta Dikti*.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Suku *Zingiberaceae*

Suku *Zingiberaceae* adalah salah satu suku dari kelas *Monocotyledoneae* yang penting dalam hal penggunaan secara farmasetik. Banyak tumbuhan-tumbuhan dari suku *Zingiberaceae* ini tumbuh di bagian wilayah Indonesia dan Malaysia dan secara praktik termasuk yang penting dalam sistem pengobatan tradisional daerah Asia. Contoh tumbuhan dari suku *Zingiberaceae* yang digunakan sebagai tumbuhan obat: (Heinrich *et al.*, 2012) *Curcuma zanthorrhiza* Roxburgh (Temu lawak, *Javanese turmeric*)

- a. *Curcuma longa* L. (*syn.C. domestica*, *turmeric*), secara umum digunakan sebagai rempah atau bumbu dan popular digunakan pada pengobatan inflamasi dan penyakit hati
- b. *Elettaria cardamomum* (L.) Maton (*cardamom*), yang sering digunakan sebagai rempah dan juga obat

- c. *Zingiber officinale* Roscoe (jahe), digunakan dalam berbagai macam penyakit termasuk mual saat perjalanan, gangguan pernafasan dan pencernaan

Umumnya, spesies dari *Zingiberaceae* adalah tumbuhan aromatik dengan rimpang menebal yang sangat menonjol. Bagian ujungnya kaya akan minyak atsiri, yang disimpan dalam sel sekretori yang khas. Daunnya tersusun spiral atau berseling dengan selubung di sekeliling batang (mirip rerumputan). Namun, selubung ini disusun sedemikian rupa sehingga membentuk struktur mirip batang, yang menopang batang yang sebenarnya, agak lemah. Bunga *zygomorphic* dan biseksual seringkali sangat besar dan menonjol dan diserbuki oleh serangga, burung, atau kelelawar hewan berukuran besar, seringkali hewan nokturnal (Heinrich *et al.*, 2012).

3.2 Minyak atsiri

Minyak atsiri biasanya mengandung puluhan konstituen yang berkaitan, tetapi berbeda struktur kimia. Setiap konstituen memiliki bau khas. Sebagian besar minyak atsiri mengandung heteroatom (atom selain karbon) terutama oksigen. *(+)-Limonene*, *linalool* dan *pinene*, misalnya, ditemukan dalam sejumlah besar minyak atsiri (Tisserand & Young, 2014).

Meskipun minyak atsiri mengandung berbagai jenis senyawa, satu atau dua konstituen sering mendominasi tindakan fisiologis mereka. Banyak khasiat minyak *peppermint*, misalnya, dapat dikaitkan dengan kandungan mentol (40%), dan aksi kayu putih sangat ditentukan dengan kandungan *1,8-cineole* (75%). Namun demikian, senyawa kurang dari 1% ada juga yang dapat memberikan efek pada tubuh manusia. Misalnya, bergapten, salah satu komponen yang bertanggung jawab atas fototoksitas dari minyak bergamot, ditemukan pada konsentrasi sekitar 0,3% (Tisserand & Young, 2014).

3.3 Kandungan minyak atsiri dan komponen terpenoid pada berbagai spesies *Zingiberaceae*

Berdasarkan studi yang menganalisis kandungan kimia (Tabel 1), minyak atsiri bagian rimpang dari tumbuhan suku *Zingiberaceae* banyak mengandung senyawa mayor dari golongan terpenoid terutama monoterpenoid dan sesquiterpenoid. Masing-masing minyak atsiri memiliki senyawa mayor yang beragam dengan jumlah kadar yang juga berbeda-beda. Perbedaan kandungan kimia ini dapat disebabkan oleh perbedaan lokasi tumbuhan secara geografis, perbedaan iklim, perbedaan karakteristik tanah, usia tumbuhan, waktu tumbuhan dipanen (Tisserand & Young, 2014). Namun demikian, ada beberapa senyawa mayor yang sama

ditemukan pada minyak atsiri bagian rimpang dari tumbuhan suku *Zingiberaceae* yaitu *1,8-cineol*, *α-pinene*, *β-pinene*, *β-sesquiphellandrene* dan *α-Zingiberene*.

Tabel 1. Data senyawa mayor dari minyak atsiri bagian rimpang suku *Zingiberaceae*

Nama tumbuhan	Senyawa mayor yang terkandung pada minyak atsiri bagian rimpang	Aktivitas biologi	Referensi
<i>Genus Alpinia</i>			
<i>Alpinia aquatica</i>	<i>β-Sesquiphellandrene</i> (37,5%), <i>1,8-cineole</i> (21,2%), <i>Terpinolene</i> (6,8%)	Tidak disebutkan	(Sirat <i>et al.</i> , 2011)
<i>Alpinia allughas</i>	<i>α-pinene</i> (9,7%), <i>β-pinene</i> (55,3%),	Tidak disebutkan	(Padalia <i>et al.</i> , 2010)
<i>Alpinia calcarata</i>	<i>Camphene</i> (9,7%), <i>limonene</i> (5,8%), <i>endo-fenchyl acetate</i> (40,3%)	Tidak disebutkan	(Padalia <i>et al.</i> , 2010)
<i>Alpinia galanga</i> / Lengkuas	<i>Eucalyptol</i> (22,63%), <i>β-pinene</i> (14,36%), <i>α-pinene</i> (10,89%)	Pembasmi hama dan repelan	(Wu <i>et al.</i> , 2014)
<i>Alpinia galanga</i> / Lengkuas (subtemperate)	<i>1,8-cineole</i> (43,3%), <i>β-pinene</i> (9,3%), <i>cis-sabien hydrate</i> (8,8%)	Tidak disebutkan	(Padalia <i>et al.</i> , 2010)
<i>Alpinia galangal</i> / Lengkuas (subtropikal)	<i>1,8-cineole</i> (6,1%), <i>endo-fenchyl acetate</i> (54,3%), <i>viridiflorol</i> (4,5%)	Tidak disebutkan	(Padalia <i>et al.</i> , 2010)
<i>Alpinia malaccensis</i> / Lengkuas putih	<i>Methyl (E)-cinnamate</i> (78,2%), <i>α-Phellandrene</i> (6,5%)	Tidak disebutkan	(Sirat <i>et al.</i> , 2011)
<i>Alpinia officinarum</i> Hance/ Lengkuas kecil	<i>1,8-cineole</i> (0,15–13,77%), <i>α-farnesene</i> (0,11–7,93%), <i>γ-cadinene</i> (2,30–6,95%), <i>α-terpineol</i> (0,28–5,67%), <i>α-bergamotene</i> (1,88–15,69%) dan <i>globulol</i> (0,95–3,16%)	Antibakteri, antiinflamasi, antitumor	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
<i>Alpinia speciosa</i>	<i>Camphene</i> (7,8%), <i>1,8-cineole</i> (11,8%), <i>endo-fenchyl acetate</i> (40,1%)	Tidak disebutkan	(Padalia <i>et al.</i> , 2010)
<i>Genus amomum</i>			
<i>Amomum agastyamalayanum</i>	<i>allo-aromadendrene</i> (16,2%), <i>β-pinene</i> (8,7%) dan <i>(E)-caryophyllene</i> (8,5%)	Tidak disebutkan	(Kurup <i>et al.</i> , 2018)

Nama tumbuhan	Senyawa mayor yang terkandung pada minyak atsiri bagian rimpang	Aktivitas biologi	Referensi
<i>Amomum newmanii</i>	<i>triene</i> (42,2 %) dan α - <i>pinene</i> (17,1 %)	Tidak disebutkan	(Kurup <i>et al.</i> , 2018)
Genus <i>Curcuma</i>			
<i>Curcuma longa</i> / Kunyit	<i>Turmerone</i> (32,55%), <i>ar-turmerone</i> (23,15%), <i>curlone</i> (23%)	Antibakteri	(Balaji & Chempakam, 2018)
<i>Curcuma longa</i> / Kunyit	α - <i>Zingiberene</i> (25,38%), β - <i>Sesquiphellandrene</i> (18,27%), <i>ar-Turmerone</i> (9,93%)	Anti-trypanosomal	(Le <i>et al.</i> , 2019)
<i>Curcuma longa</i> / Kunyit	<i>ar-turmerone</i> (0,92–42,85%), β - <i>turmerone</i> (5,13–42,54%), α - <i>zingiberene</i> (0,25–25,05%), <i>ar-curcumene</i> (1,21–15,70%) dan β - <i>sesquiphellandrene</i> (0,05–14,88%)	Antibakteri, antioksidan, sitotoksitas pada sel B16, antiinflamasi	(Zhang <i>et al.</i> , 2017)
<i>Curcuma zedoaria</i> / Temu putih	8,9- <i>Dehydro-9-formylcycloisolongifolene</i> (29,31%), <i>Curdione</i> (13,52%), <i>Germacrone</i> (8,95%)	Anti-tripanosomal	(Le <i>et al.</i> , 2019)
Genus <i>Hedychium</i>			
<i>Hedychium coronarium</i> J, Koenig/ Gondosuli	<i>Tricyclene</i> (33,46%), α - <i>pinene</i> (13,11%), <i>camphor</i> (6,2%)	Antiplatelet, antibakteri	(Guzman <i>et al.</i> , 2020)
<i>Hedychium larsenii</i>	<i>ar-curcumene</i> (28,6%) <i>epi-β-bisabolol</i> (10,3%)	Larvasida nyamuk	(AlShebly <i>et al.</i> , 2017)
Genus <i>Hornstedtia</i>			
<i>Hornstedtia bella</i>	β - <i>pinene</i> (16,07%), α - <i>humulene</i> (9,68%), β - <i>selinene</i> (7,11%)	Antibakteri	(Donadu <i>et al.</i> , 2020)
Genus <i>Renealmia</i>			
<i>Renealmia breviscapa</i>	β - <i>caryophyllene</i> (62,38%), α - <i>Humulene</i> (9,56%), <i>caryophyllene oxide</i> (9,27%)	Antiparasit	(Gevú <i>et al.</i> , 2019)
<i>Renealmia chrysotricha</i>	α - <i>terpineol</i> (26,14%), <i>coronarin E</i> (25,1%), 1,8- <i>cineole</i> (15,87%)	Antiparasit	(Gevú <i>et al.</i> , 2019)

Nama tumbuhan	Senyawa mayor yang terkandung pada minyak atsiri bagian rimpang	Aktivitas biologi	Referensi
<i>Renealmia nicolaoides</i>	β -caryophyllene (22,78%), α -terpineol (14,15%), (E)-nerolidol (11,06%)	Antiparasit	(Gevú <i>et al.</i> , 2019)
Genus <i>Zingiber</i>			
<i>Zingiber kerii</i>	α -pinene (22,1% dan 24,3%), β -pinene (17,2% dan 33,1%), sabinene (12,3%)	Antibakteri, inhibitor tyrosinase	(Pintatum <i>et al.</i> , 2020)
<i>Zingiber officinale</i> / Jahe	<i>Zingiberene</i> (32,01%), β -sesquiphellandrene (16,25%), farnesene (12,52%)	Antibakteri	(Balaji & Chempakam, 2018)
<i>Zingiber officinale</i> / Jahe	α - <i>Zingiberene</i> (27,71%), β - <i>Sesquiphellandrene</i> (18,27%), β - <i>phellandrene</i> (14,78%)	Tidak disebutkan	(Le <i>et al.</i> , 2019)
<i>Zingiber officinale</i> / Jahe	<i>Zingiberene</i> (19,8% dan 16,3%), <i>geranial</i> (16,5% dan 8,2%)	Tidak disebutkan	(Sasidharan <i>et al.</i> , 2012)
<i>Zingiber officinale</i> / Jahe	α - <i>Zingiberene</i> (17,94% dan 7,68%), β - <i>phellandrene</i> (10,81% dan 7,11%), <i>ar-curcumene</i> (10,31 dan 15,78%)	Antibakteri	(Al-Dhahli <i>et al.</i> , 2020)

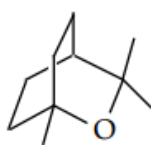
3.4 Aktivitas senyawa mayor dalam minyak atsiri rimpang suku *Zingiberaceae*

Senyawa *1,8-cineol* atau dikenal juga sebagai *eucalyptol* ($C_{10}H_{18}O$) memiliki struktur kimia seperti pada Gambar 1. Senyawa *1,8-cineol* merupakan senyawa yang termasuk golongan monoterpenoid. Senyawa *1,8-cineol* ini menjadi senyawa mayor dari minyak atsiri bagian rimpang tumbuhan *Alpinia aquatica*, *Alpinia galanga*, *Alpinia officinarum* Hance, *Alpinia speciosa*, *Renealmia chrysotricha*. Kadar senyawa *1,8-cineol* pada rimpang *Alpinia aquatica* yang ditanam di Malaysia yaitu 21,2% (Sirat *et al.*, 2011). Pada rimpang *Alpinia galanga* yang ditanam di Cina memiliki kadar senyawa *1,8-cineol* yaitu 22,63% (Wu *et al.*, 2014). Sedangkan rimpang *Alpinia galanga* yang ditanam di India pada wilayah subtropis yaitu 6,1% dan pada wilayah yang suhunya lebih dingin yaitu 43,4% (Padalia *et al.*, 2010). Pada rimpang *Alpinia speciosa* yang ditanam di India memiliki kadar senyawa *1,8-cineol* yaitu 11,8% (Padalia *et al.*,

2010). Pada rimpang *Renealmia chrysotricha* mengandung *1,8-cineol* sebanyak 15,87% (Gevú *et al.*, 2019). Pada rimpang *Alpinia officinarum* Hance yang ditanam di 7 habitat berbeda mengandung senyawa mayor *1,8-cineol* dengan rentang kadar 9,06-13,77%. Rimpang tersebut ditanam di Cina tepatnya provinsi Fujian, Guangxi, Guizhou, Sichuan, dan Yunnan (Zhang *et al.*, 2020). Kadar senyawa *1,8-cineol* paling tinggi yaitu 43,3% terdapat pada rimpang *Alpinia galanga* yang ditanam di India pada wilayah suhu yang lebih dingin. Pada semua studi tersebut, minyak atsiri dari masing-masing tumbuhan didapatkan dengan cara destilasi air kecuali *Alpinia officinarum* Hance dengan destilasi uap.

Tabel 2 Data aktivitas senyawa

Senyawa	Golongan senyawa	Aktivitas biologi	Referensi
<i>1,8 cineol</i>	monoterpenoid	Pembasmi hama	(Balaji & Chempakam, 2018)
		Repelan	(Balaji & Chempakam, 2018)
		Antibakteri	(Vimal <i>et al.</i> , 2017; Balaji & Chempakam, 2018; Merghni <i>et al.</i> , 2018)
		Antijamur	(Gevú <i>et al.</i> , 2019; Ivanov <i>et al.</i> , 2021)
<i>β-sesquiphellandrene</i>	sesquiterpenoid	Antivirus Antikanker	(Joshi <i>et al.</i> , 2020) (Tyagi <i>et al.</i> , 2015)
<i>α-Zingiberene</i>	Sesquiterpenoid	Antibakteri	(Balaji & Chempakam, 2018; Al-Dhahli <i>et al.</i> , 2020)
		Antikanker	(Togar <i>et al.</i> , 2015)



1,8-Cineole

Gambar 1. Struktur kimia senyawa *1,8-cineol*

Studi mengenai aktivitas biologi dari senyawa *1,8-cineol* telah dilakukan oleh beberapa peneliti (Tabel 2). Pada penelitian Wu *et al.* (2014) dilakukan pengujian aktivitas pembasmi hama dan *repellant* dari minyak atsiri rimpang *Alpinia galanga* yang mengandung senyawa mayor *eucalyptol (1,8-cineol)* dan senyawa *1,8-cineol* murni. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa minyak atsiri rimpang *Alpinia galanga* dan senyawa *1,8-cineol* murni menunjukkan toksisitas kontak yang kuat terhadap *Lasioderma serricorne* (LD₅₀ = 12,2 dan 15,6

µg/L dewasa, masing-masing) dan toksisitas fumigan yang kuat terhadap *Lasioderma serricorne* ($LD_{50} = 3,5$ dan $5,2$ mg/L udara, masing-masing). Sifat insektisida dari minyak atsiri rimpang *Alpinia galanga* yang lebih kuat daripada senyawa *1,8-cineol* murni dapat dikaitkan dengan efek sinergis dari beragam komponen aktif mayor dan minor yang terkandung pada minyak atsiri rimpang *Alpinia galanga*. Namun demikian, pada penggunaan fumigan harus diketahui bagaimana toksisitasnya terhadap saluran pernafasan manusia sehingga studi lebih lanjut mengenai toksisitasnya perlu dilakukan.

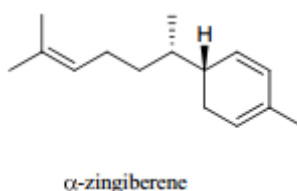
Minyak atsiri rimpang *Alpinia galanga* dan senyawa *1,8-cineol* murni menunjukkan aktivitas *repellant* yang kuat terhadap *Lasioderma serricorne* dewasa. Data menunjukkan bahwa pada konsentrasi uji $39,32$ nL/cm², minyak atsiri rimpang *Alpinia galanga* menunjukkan aktivitas *repellant* terkuat terhadap *Lasioderma serricorne* dewasa pada 2 dan 4 jam setelah pemaparan dengan nilai % *repellency* masing-masing 98 dan 96% (Wu *et al.*, 2014).

Senyawa *1,8-cineol* memiliki aktivitas antibakteri. Pada studi yang menguji minyak atsiri buah *Elettaria cardamom* dengan kadar senyawa *1,8-cineol* 40,11% yang diuji antibakteri menunjukkan efektif melawan bakteri gram positif (*Staphylococcus epidermidis* dan *Lactobacillus sp.*) dan bakteri gram negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* dan *Salmonella typhimurium*) (Balaji & Chempakam, 2018). Pada studi yang melakukan pengujian antibakteri pada senyawa *1,8-cineol* murni menunjukkan memiliki aktivitas antibakteri yaitu mencegah pembentukan biofilm dari *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) sehingga dapat menghambat penyebaran infeksi (Merghni *et al.*, 2018). Studi yang dilakukan secara *in silico* menunjukkan bahwa *L-asparagine* merupakan target dari cineol sebagai antibakteri. *L-asparagine* merupakan suatu enzim yang terdapat pada patogen seperti *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Yersinia spp.*, dan *Helicobacter pylori* menggunakan enzim ini untuk melewati jalur sistem kekebalan adaptif dan menyebabkan infeksi parah (Vimal *et al.*, 2017).

Minyak rimpang *R. chrysotricha* yang mengandung *1,8-cineol* sebagai senyawa mayor menunjukkan aktivitas antiparasit. Pengujian antiparasit dilakukan terhadap *Trypanosoma cruzi*. Minyak atsiri dari rimpang *R. chrysotricha*. pada konsentrasi 25 µg/mL menurunkan jumlah parasit sebesar 50% setelah 24 jam dan 61% setelah 48 jam. Sedangkan dengan dosis 100 µg/mL mengurangi populasi parasit hingga 56% setelah 24 jam dan parasit musnah dalam waktu 48 jam. Aktivitas anti-*Trypanosoma cruzi* yang luar biasa dari minyak atsiri dari rimpang *R. chrysotricha* diduga bukan karena adanya senyawa *1,8-cineol* tapi terkait dengan keberadaan

diterpenoid labdane yaitu *coronarin E* sebagai salah satu senyawa mayor minyak atsiri. Beberapa penelitian telah menunjukkan aktivitas kuat diterpenoid labdane terhadap *T. cruzi* (Gevú *et al.*, 2019).

Minyak rimpang *R. chrysotricha* yang mengandung *1.8-cineol* sebagai senyawa mayor menunjukkan sedikit aktivitas antijamur. Pengujian antijamur menggunakan *Candidia albicans*, *Candidia buinensis* dan *Candidia tropicalis* (Gevú *et al.*, 2019). Studi lain yang menguji senyawa *1.8-cineol* murni terhadap 13 strain *Candida* termasuk 8 isolat oral *C. albicans* yang berbeda menunjukkan potensi antijamur. Namun, pengujian secara *in vitro* menunjukkan senyawa *1.8-cineol* yang memiliki aktivitas antijamur dalam konsentrasi yang beracun bagi sel hati dan menginduksi ekspresi gen yang mengkode pompa limbah jamur. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa tersebut tidak cocok untuk pengembangan obat lebih lanjut (Ivanov *et al.*, 2021).

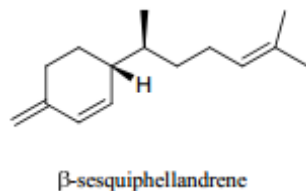


Gambar 2. Struktur kimia senyawa *Zingiberene*

Zingiberene merupakan senyawa mayor dari minyak atsiri rimpang suku *Zingiberaceae* terutama dari genus *Zingiber*. *Zingiberene* memiliki struktur kimia seperti pada Gambar 2. *Zingiberene* termasuk golongan senyawa sesquiterpenoid. Senyawa ini adalah senyawa mayor dari *Zingiber officinale* dan *Curcuma longa*. Pada rimpang *Curcuma longa* dari 20 habitat di 5 provinsi China, didapatkan *zingiberene* dengan rentang 0,25-25,05%. Kadar *zingiberene* paling banyak terdapat pada rimpang *Curcuma longa* di provinsi Guangxi yaitu 25,05% (Zhang *et al.*, 2017). Pada rimpang *Zingiber officinale* dari India, Vietnam, Cina, dan Saudi Arabia mengandung senyawa *zingiberene* masing masing yaitu 32,01; 27,71; 17,94 dan 7,68% (Balaji & Chempakam, 2018; Le *et al.*, 2019; Al-Dhahli *et al.*, 2020). Sedangkan 2 jenis rimpang *Zingiber officinale* dari Sikkim (India) mengandung *zingiberene* sebanyak 19,8 dan 16,3% (Sasidharan *et al.*, 2012). Minyak atsiri yang diperoleh pada semua penelitian didapatkan melalui proses destilasi air.

Berdasarkan studi aktivitas antibakteri dari rimpang *Zingiber officinale* yang mengandung *zingiberene* sebanyak 32,02% menunjukkan bahwa rimpang *Zingiber officinale* mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram positif (*Staphylococcus epidermidis* dan

Lactobacillus sp.). Rimpang *Zingiber Officinale* yang diuji tersebut memiliki aktivitas antibakteri yang terkuat terhadap *Lactobacillus sp.* (Balaji & Chempakam, 2018). Aktivitas antibakteri dibuktikan juga oleh studi lain yang menguji rimpang *Zingiber officinale* terhadap bakteri gram positif (*S. aureus*) (Al-Dhahli *et al.*, 2020). Studi molekuler *docking* lebih lanjut menunjukkan bahwa aksi antibakteri minyak jahe bisa jadi karena adanya kandungan *zingiberene* yang lebih tinggi. Hasil studi secara *in silico zingiberene* menunjukkan energi ikat yang jauh lebih rendah dan afinitas yang tinggi terhadap protein bakteri (Al-Dhahli *et al.*, 2020). Pada studi yang menguji menggunakan *zingiberene* murni secara *in vitro*, disebutkan *zingiberene* memiliki aktivitas antikanker. *Zingiberene* mampu melindungi terhadap sitotoksitas yang terjadi karena diinduksi H₂O₂ dan kerusakan oksidatif DNA dalam sel saraf (Togar *et al.*, 2015). Kerusakan DNA oksidatif yang diinduksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) telah terlibat dalam mutagenesis dan karsinogenesis. Studi mengungkapkan bahwa baik kerusakan oksidatif mitokondria dan kerusakan oksidatif DNA memainkan peran penting dalam patogenesis banyak penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson (Togar *et al.*, 2015).



Gambar 3. Struktur Kimia Senyawa β -sesquiphellandrene

Senyawa β -sesquiphellandrene termasuk golongan sesquiterpenoid. Senyawa β -sesquiphellandrene (Gambar 3) adalah isomer dari *zingiberene* dan merupakan senyawa mayor dari minyak atsiri bagian rimpang *Alpinia aquatica*, *Curcuma longa* dan *Zingiber officinale*. Minyak atsiri rimpang *Alpinia aquatica* yang ditanam di Malaysia memiliki kadar senyawa β -sesquiphellandrene sebanyak 37,5% (Sirat *et al.*, 2011). Senyawa β -sesquiphellandrene pada rimpang *Curcuma longa* yang ditanam di Vietnam memiliki kadar yaitu 18,27%. Sedangkan senyawa β -sesquiphellandrene pada rimpang *Curcuma longa* yang diambil dari 20 habitat di 5 provinsi China, didapatkan senyawa dengan rentang 0,05-14,88%. Berdasarkan studi tersebut kadar senyawa β -sesquiphellandrene yang cenderung lebih banyak dari habitat lainnya yaitu ada pada rimpang *Curcuma longa* yang diambil dari provinsi Guangxi (Zhang *et al.*, 2017). Minyak atsiri rimpang *Zingiber officinale* yang ditanam di India memiliki kadar senyawa β -sesquiphellandrene yaitu 16,25% (Balaji & Chempakam, 2018). Sedangkan minyak atsiri

rimpang *Zingiber officinale* yang ditanam di Vietnam memiliki kadar senyawa β -sesquiphellandrene yaitu 18,27% (Le *et al.*, 2019). Semua studi kadar senyawa tersebut, metode untuk mendapatkan minyak atsiri dengan cara destilasi air.

Pada studi yang dilakukan secara *in silico* untuk menguji senyawa β -sesquiphellandrene menunjukkan molekul β -sesquiphellandrene dapat berinteraksi dan mengikat *spike* protein SARS-CoV-2 dan membran glikoprotein poliprotein virus SFTS untuk menghambat interaksi lebih lanjut ke sel. *Beta-sesquiphellandrene* berpotensi sebagai obat yang efektif untuk mengendalikan patogen berbahaya tersebut setelah validasi lab basah (Joshi *et al.*, 2020). Studi yang menguji aktivitas biologi dari senyawa murni masih sangat jarang ditemukan. Hal tersebut dapat disebabkan karena tidak adanya senyawa murni β -sesquiphellandrene secara komersial dan sulitnya isolasi senyawa tersebut, Pada studi yang berhasil mengisolasi β -sesquiphellandrene dari powder *Curcuma longa* menunjukkan β -sesquiphellandrene dapat menghambat kelangsungan hidup sel kanker dan menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria (Tyagi *et al.*, 2015).

4. Kesimpulan

Minyak atsiri dari rimpang suku *Zingiberaceae* berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai bahan obat seperti antibakteri, antivirus dan antikanker. Sebelum digunakan sebagai obat perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas, biofarmasetika, dan penelitian secara klinis. Senyawa terpenoid yang banyak terkandung dalam minyak atsiri rimpang suku *Zingiberaceae* yaitu *1,8-cineol*, *α -pinene*, *β -pinene*, *β -sesquiphellandrene* dan *α -Zingiberene*.

Daftar pustaka

- Al-Dhahli A.S., Al-Hassani F.A., Alarjani K.M., Hany M.Y., Al Lawati W.M., Azmi S.N.H., & Khan S.A. (2020). Essential Oil From The Rhizomes of The Saudi and Chinese *Zingiber officinale* Cultivars: Comparison of Chemical Composition, Antibacterial and Molecular Docking Studies. *Journal King Saud University-Science*, 32, 3343–3350. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.09.020>
- AlShebly M.M., AlQahtani F.S., Govindarajan M., Gopinath K., Vijayan P., & Benelli G. (2017). Toxicity of Ar-curcumene and Epi- β -bisabolol From *Hedychium larsenii* (Zingiberaceae) Essential Oil On Malaria, Chikungunya and Japanese Encephalitis Mosquito Vectors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 137, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.11.028>
- Balaji S., & Chempakam B. (2018). Anti-bacterial Effect of Essential Oils Extracted from Selected Spices of *Zingiberaceae*. *The Natural Products Journal*, 8(1), 70–76. <https://doi.org/10.2174/2210315507666171004161356>
- Donadu M.G., Trong Le N., Viet Ho D., Quoc Doan T., Tuan Le A., Raal A., Usai M., Marchetti M.,

- Sanna G., Madeddu S., Rappelli P., Diaz N., Moliccotti P., Carta A., Piras S., Usai D., Thi Nguyen H., Cappuccinelli P., & Zanetti S. (2020). Phytochemical Compositions and Biological Activities of Essential Oils from the Leaves, Rhizomes and Whole Plant of *Hornstedtia bella* Škorničk. *Antibiotics*, 9(334), 1–16. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060334>
- Gevú K. V., Lima H.R.P., Neves I.A., Mello É.O., Taveira G.B., Carvalho L.P., Carvalho M.G., Gomes V.M., Melo E.J.T., & Da Cunha M. (2019). Chemical Composition and Anti-Candida and Anti-Trypanosoma cruzi Activities of Essential Oils from the Rhizomes and Leaves of Brazilian Species of *Renalmia L. fil.* *Records of Natural Products*, 13(3), 268–280. <https://doi.org/10.25135/rnp.105.18.08.125>
- Guzman L., Nerio L.S., Venturini W., Macias J.P.J., Donoso W., & Forero-Doria O. (2020). Antiplatelet and Antibacterial Activities of Essential Oils Obtained From Rhizomes and Leaves of *Hedychium coronarium J. Koenig.* *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 92(2), 1–10. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020190615>
- Heinrich M., Williamson E.M., Gibbons S., Barnes J., & Prieto-Garcia J. (2012). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy, 2nd ed.* Elsevier Health Sciences, London.
- Ivanov M., Kannan A., Stojković D.S., Glamočlija J., Calhelha R.C., Ferreira I.C.F.R., Sanglard D., & Soković M. (2021). Camphor and Eucalyptol—Anticandidal Spectrum, Antivirulence Effect, Efflux Pumps Interference and Cytotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(483), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms22020483>
- Joshi A., Krishnan G.S., & Kaushik V. (2020). Molecular Docking and Simulation Investigation: Effect Of Beta-Sesquiphellandrene With Ionic Integration On SARS-CoV2 and SFTS Viruses. *Journal of Genetetic Engineering and Biotechnology*, 18(78), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s43141-020-00095-x>
- Kurup R., Thomas V.P., Jose J., Dan M., Sabu M., & Baby S. (2018). Chemical Composition of Rhizome Essential Oils of *Amomum agastyamalayanum* and *Amomum newmanii* from South India. *Journal Essential Oil Bearing Plants*, 21(3), 803–810. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2018.1500182>
- Le T.B., Beaufay C., Nghiem D.T., Pham T.A., Mingeot-Leclercq M.-P., & Quetin-Leclercq J. (2019). Evaluation of the Anti-Trypanosomal Activity of Vietnamese Essential Oils, with Emphasis on *Curcuma longa L.* and Its Components. *Molecules*, 24, 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules24061158>
- Merghni A., Noumi E., Hadded O., Dridi N., Panwar H., Ceylan O., Mastouri M., & Snoussi M. (2018). Assessment of The Antibiofilm and Antiquorum Sensing Activities of *Eucalyptus globulus* Essential Oil and Its Main Component 1,8-Cineole Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Microbial Pathogenesis*, 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.006>
- Oktavianawati I., Kurniati H.I., Maghfiroh K., Hanifah N., Handayani W., & Winata I.N.A. (2018). *Essential Oils from Rhizomes of Five Zingiberaceae Species in Meru Betiri National Park*, in: AIP Conference Proceedings. pp. 1–8. <https://doi.org/10.1063/1.5065034>
- Padalia R.C., Verma R.S., Sundaresan V., & Chanotiya C.S. (2010). Chemical Diversity in the Genus *Alpinia* (Zingiberaceae): Comparative Composition of Four *Alpinia* Species Grown in Northern India. *Chemistry & Biodiversity*, 7, 2076–2087. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201000013>
- Pintatum A., Laphookhieo S., Logie E., Berghe W. Vanden, & Maneerat W. (2020). Chemical Composition of Essential Oils from Different Parts of *Zingiber kerrii Craib* and Their Antibacterial, Antioxidant, and Tyrosinase Inhibitory Activities. *Biomolecules*, 10(228), 1–13. <https://doi.org/10.3390/biom10020228>
- Rahayu S.N. (2019). *Isolasi Minyak Atsiri dari Temulawak (Curcuma xanthorrhiza) dan*

Identifikasi Bioaktif Menggunakan GCMS. Institut Kesehatan Helvetia.

- Sasidharan I., Venugopal V.V., & Menon A.N. (2012). Essential Oil Composition of Two Unique Ginger (*Zingiber officinale Roscoe*) Cultivars from Sikkim. *Natural Product Research*, 26(19), 1759–1764. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.571215>
- Sirat H.M., Basar N., & Jani N.A. (2011). Chemical Compositions of The Rhizome Oils of Two *Alpinia* Species of Malaysia. *Natural Product Research*, 25(10), 982–986. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.529079>
- Tisserand R., & Young R. (2014). *Essential Oil Composition, 2nd ed, Essential Oil Safety*. Robert Tisserand and Rodney Young. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-06241-4.00002-3>
- Togar B., Türkez H., Stefano A.D., Tatar A., & Cetin D. (2015). Zingiberene attenuates hydrogen peroxide-induced toxicity in neuronal cells. *Human & Experimental Toxicology*, 1-10. <https://doi.org/10.1177/0960327114538987>
- Tyagi A.K., Prasad S., Yuan W., Li S., & Aggarwal B.B. (2015). Identification of a Novel Compound (β -Sesquiphellandrene) From Turmeric (*Curcuma longa*) With Anticancer Potential: Comparison With Curcumin. *Investigational New Drugs*, <https://doi.org/10.1007/s10637-015-0296-5>
- Vimal A., Pal D., Tripathi T., & Kumar A. (2017). Eucalyptol, Sabinene and Cinnamaldehyde: Potent Inhibitors of *Salmonella* Target Protein L-Asparaginase. *3 Biotech*, 7, 1–6. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0891-6>
- Washikah. (2016). Tumbuhan *Zingiberaceae* Sebagai Obat-Obatan. *Serambi Saintia*, 4(1), 35–43.
- Wu Y., Wang Y., Li Z.H., Wang C.F., Wei J.Y., Li X.L., Wang P.J., Zhou Z.F., Du S.S., Huang D.Y., & Deng Z.W. (2014). Composition of The Essential Oil From *Alpinia galanga rhizomes* and Its Bioactivity On *Lasioderma serricorne*. *Bulletin of Insectology*, 67(2), 247–254.
- Zhang L., Pan C., Ou Z., Liang X., Shi Y., Chi L., Zhang Z., Zheng X., Li C., & Xiang H. (2020). Chemical Profiling and Bioactivity of Essential Oils From *Alpinia officinarum* Hance From Ten Localities in China. *Industrial Crops Products*, 153, 112583. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112583>
- Zhang L., Yang Z., Chen F., Su P., Chen D., Pan W., Fang Y., Dong C., Zheng X., & Du Z. (2017). Composition and Bioactivity Assessment of Essential Oils of *Curcuma longa L.* Collected in China. *Industrial Crops and Products*, 109, 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.08.009>



Arginase as a potential cancer treatment: a review

Review: Arginase sebagai terapi potensial kanker

Endah Puspitasari*, Silvia Imana Nafiah, Melinda Ayu Trinita

Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Indonesia

*Corresponding author: e.puspitasari@unej.ac.id

Abstract

Background: The high prevalence of cancer leads to the development of new strategies for cancer therapy. The FDA has already approved the amino-acid degrading enzyme as a treatment for lymphoma and leukemia. Furthermore, research related to other amino acid-degrading enzymes was carried out to open up the potential for the development of new cancer therapy strategies. As an amino acid-degrading enzyme, arginase breaks down arginine into urea and ornithine. It is an important part of the urea cycle and may be able to fight tumors.

Objective: This article review aims to provide information related to arginase in cancer therapy.

Method: This review article was written based on a literature study by using electronic databases, including Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed, from the last 10 years of publication, using keywords: therapeutic enzymes, cancer arginine, arginase, and recombinant human arginase.

Results: Studies showed that arginase has the potential for cancer therapy. Arginase production has been carried out in several scientific studies and showed good results.

Conclusion: Arginase has the potential to be developed as a cancer therapy. Hence, the development of arginase production can be one of the solutions for alternative cancer treatments.

Keywords: Arginase, amino acid-degrading enzyme, cancer

Intisari

Latar belakang: Tingginya prevalensi kanker secara global mendorong pengembangan baru strategi terapi kanker. Asparaginase sebagai enzim pendegradasi asam amino telah digunakan dan disetujui oleh FDA untuk terapi leukimia dan limfoma. Selanjutnya, penelusuran terkait enzim pendegrasi asam amino lainnya dilakukan untuk membuka potensi pengembangan strategi terapi kanker yang baru. Arginase merupakan pendegradasi asam amino yang berperan dalam siklus urea dengan menghidrolisis arginin menjadi urea and ornitin dan memiliki potensi aktivitas antitumor.

Tujuan: Ulasan artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait enzim arginase dalam terapi kanker.

Metode: Strategi pencarian dilakukan pada database elektronik pada artikel dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, meliputi database Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Kata kunci yang digunakan diantaranya *therapeutic enzymes, cancer arginine, arginase, dan recombinant human arginase*.

Hasil: Beberapa studi menunjukkan bahwa arginase berpotensi menjadi terapi kanker. Produksi arginase telah dilakukan dalam beberapa penelitian ilmiah dan menunjukkan hasil yang baik.

Kesimpulan: Arginase memiliki potensi menjadi terapi kanker, sehingga pengembangan produksi arginase dapat menjadi salah satu solusi untuk alternatif pengobatan kanker.

Kata kunci: Arginase, enzim pendegradasi asam amino, kanker

1. Pendahuluan

Berdasarkan data yang dihimpun oleh WHO, kanker merupakan penyebab kematian tertinggi kedua secara global dengan jumlah kasus baru pada tahun 2020 sebesar 18.094.716 kasus. Pada tahun 2020 tercatat 389.768 kasus kanker di Indonesia (GCO, 2022). Strategi terapi kanker yang dilakukan adalah terapi kuratif melalui pembedahan dan kombinasi obat sitotoksik kemoterapeutik dengan obat terapi tertarget dan imunoterapi.

Namun, terapi tersebut memiliki kelemahan terkait dengan toksisitas dan efek sampingnya yang tinggi (Zugazagoitia *et al.*, 2016).

Terapi dengan enzim juga dikembangkan sebagai pengobatan pada kanker karena kemampuan obat-obatan enzim terikat pada target dengan afinitas yang tinggi. Meskipun tidak ada enzim yang spesifik terhadap satu jenis kanker, ketidakseimbangan aktivitas enzim yang terjadi tetap dapat digunakan sebagai evaluasi klinis. Salah satu pengembangan terapi enzim yaitu dengan menargetkan metabolisme asam amino sel kanker. Pada sel kanker, dibutuhkan lebih banyak energi dan nutrisi termasuk asam amino untuk mempertahankan proliferasi yang cepat dan tidak normal (Wang *et al.*, 2021). Namun, sel kanker tertentu memiliki sifat auksotrof untuk asam amino tertentu, seperti asparagin, arginin, dan metionin (Kumari & Bansal, 2021). Oleh karena itu, degradasi asam amino tersebut dengan enzim dapat menghambat dan merusak pertumbuhan sel kanker. Di sisi lain, sel normal akan tetap berada dalam kondisi baik karena memiliki kemampuan untuk mensintesis asam amino spesifik melalui sintesis endogen.

Salah satu enzim pendegradasi asam amino yang telah disetujui oleh *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) untuk terapi kanker yaitu asparaginase *Erwinia chrysanthemi* (FDA, 2022). Enzim tersebut dapat mendegradasi asparagin pada sel kanker yang bersifat auksotrof asparagin. Saat ini, enzim tersebut telah disetujui untuk digunakan pada terapi leukimia dan limfoma (FDA, 2022). Keberhasilan enzim tersebut untuk terapi kanker menyebabkan banyaknya penelitian dan pengembangan akan enzim lain yang dapat mendegradasi asam amino sel kanker. Salah satunya yaitu arginase, enzim yang mendegradasi asam amino arginin.

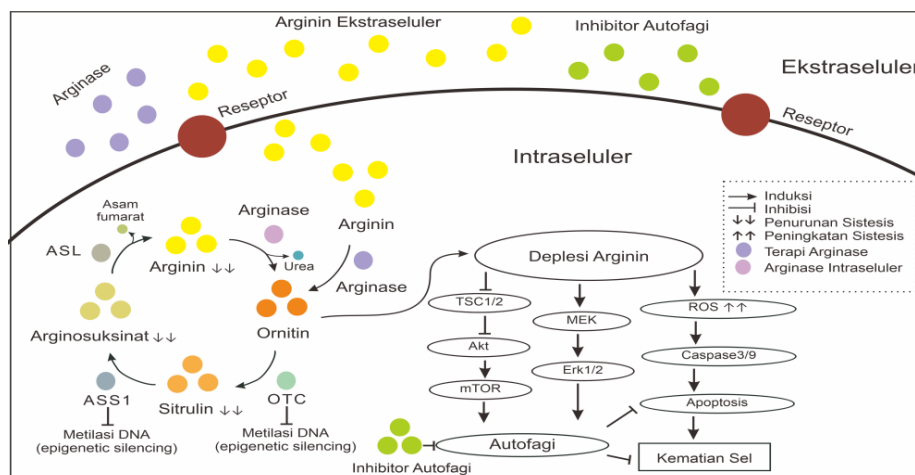
2. Metode

Strategi pencarian dilakukan pada database elektronik yaitu Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed dengan kata kunci yang digunakan, antara lain *therapeutic enzymes, cancer arginine, arginase, dan recombinant human arginase*. Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam penulisan artikel ini yaitu jurnal-jurnal nasional dan internasional yang membahas terkait peran arginase untuk terapi kanker, formulasi dan optimasi arginase, karakterisasi arginase, serta formulasi arginase untuk terapi kanker. Artikel yang disitasi merupakan artikel yang ditulis dalam 10 tahun terakhir. Namun, terdapat pengecualian rentang tahun artikel yang disitasi ketika membahas pengembangan arginase sebagai terapi kanker sejak awal ditemukan. Kriteria eksklusi yaitu artikel yang membahas peran arginase untuk terapi penyakit selain kanker.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Hubungan arginin, arginase, dan kanker

Arginin merupakan asam amino nonesensial atau semi-esensial yang memiliki peran penting dalam berbagai fungsi biologis seperti proliferasi sel dan sintesis protein (Zou *et al.*, 2019). Asam amino ini juga merupakan prekursor dari berbagai senyawa dalam tubuh seperti oksida nitrat, poliamina, prolin, kreatinin, glutamat, dan urea (Anakha *et al.*, 2022). Secara intraseluler, asam amino ini disintesis dari sitrulin melalui siklus urea. Enzim argininosuksinat sintase 1 (ASS1) akan mengkatalisis konversi sitrulin dan asam aspartat menjadi argininosuksinat. Selanjutnya dengan bantuan enzim argininosuksinat liase (ASL), argininosuksinat dapat dikonversi menjadi arginin dan asam fumarat. Arginin yang terbentuk dapat mengalami degradasi menjadi ornitin dan urea dengan bantuan enzim arginase. Kemudian, ornitin dapat dikonversi kembali menjadi sitrulin oleh ornitin transkarbamilase (OTC) (Gambar 1; Fultang *et al.*, 2016). Beberapa enzim lain juga terlibat dalam metabolisme arginin, antara lain nitrit oksida sintase (NOS) sebagai pengkatalis pembentukan NO dari arginin, glisin amidinotransferase (GAT) sebagai pengatalis sintesis ornitin dari glisin dan arginin, dan arginindekarboksilase (ADC) sebagai pengkatalis reaksi dekarboksilase arginin menjadi agmatin dan CO₂ (Fultang *et al.*, 2016).



Gambar 1. Mekanisme arginase pada terapi kanker (Fultang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2021)

Pada sel kanker, kebutuhan akan energi dan nutrisi meningkat, termasuk kebutuhan akan asam amino arginin untuk mendukung proses proliferasi sel yang cepat. Namun, beberapa jenis kanker kehilangan kemampuannya untuk mensintesis arginin secara dependen (*arginine auxotrophic*) (Fultang *et al.*, 2016). Berdasarkan beberapa penelitian, kondisi tersebut terkait dengan ekspresi ASS1 negatif atau rendah pada sel kanker. ASS1 merupakan enzim yang mengubah sitrulin menjadi argininosuksinat dan

dikenal sebagai enzim pembatas kecepatan dalam pembentukan arginin (Zou *et al.*, 2019). Selain itu, ASS1 juga memiliki fungsi sebagai *inhibitor* dalam pertumbuhan tumor (Zou *et al.*, 2019). Ekspresi ASS1 umumnya tinggi pada jaringan normal, tetapi rendah (ASS1⁻) pada beberapa jenis sel kanker seperti melanoma, karsinoma hepatoseluler, *myxofibrosarcom*, dan karsinoma prostat (Anakha *et al.*, 2022). Selain ASS1, enzim lain yang juga berperan pada kondisi auksotrof yaitu enzim ASL yang menjadi katalis pada reaksi argininosuksinat menjadi arginin serta OTC yang berperan sebagai katalis pada reaksi ornitin menjadi sitrulin. Ekspresi ASL yang rendah telah diobservasi pada glioblastoma (GBM) (Hung *et al.*, 2017). Sedangkan ekspresi OTC yang rendah telah diobservasi pada *sarcoma* pada anak-anak dan tumor otak (Vardon *et al.*, 2017). Ekspresi yang rendah pada enzim-enzim tersebut disebabkan oleh metilasi DNA pada gen promotor yang berpengaruh terhadap kejadian *epigenetic silencing* (Kumari & Bansal, 2021). Terjadinya kondisi auksotrof arginin tersebut menyebabkan sel kanker hanya mendapatkan arginin dari luar sel. Oleh karena itu, keberadaan kondisi tersebut dapat dimanfaatkan sebagai target untuk pengobatan kanker (Anakha *et al.*, 2022).

Salah satu enzim yang dapat digunakan untuk terapi pada kanker dengan kondisi auksotrof arginin yaitu enzim arginase. Arginase merupakan metaloenzim yang mengandung mangan binuklir yang mengkatalisis konversi arginin menjadi ornitin dan urea (Caldwell *et al.*, 2015). Pada manusia, arginase terdapat dalam dua isozim yaitu arginase 1 (ARG1) dan arginase 2 (ARG2). Kedua isoform tersebut memiliki fungsi yang serupa dan membutuhkan ion mangan sebagai kofaktor untuk aktivitasnya (Caldwell *et al.*, 2015). Meskipun demikian, kedua isoform tersebut memiliki gen penyandi, letak distribusi jaringan, lokalisasi subseluler, dan regulasi molekuler yang berbeda. ARG1 terdiri dari 322 asam amino, terletak di sitoplasma dan sebagian besar diekspresikan di hati (Bhatta *et al.*, 2017). ARG 1 memediasi berbagai fungsi sel serta memiliki fungsi utama pada biosintesis urea (Schlune *et al.*, 2015). Sedangkan ARG2 mengandung 354 asam amino, sebagian besar ditemukan di mitokondria, dan diekspresikan di ginjal, prostat, usus kecil, dan kelenjar susu laktasi (Pandey *et al.*, 2014). ARG2 berperan sebagai mediator berbagai fungsi seluler seperti proliferasi dan diferensiasi, apoptosis, serta autofagi di berbagai jenis sel (Xiong *et al.*, 2014).

Arginase dapat digunakan untuk terapi pada kanker karena enzim ini menyebabkan deplesi arginin pada sel auksotrof. Pada studi sebelumnya, disebutkan bahwa kondisi auksotrof berkaitan dengan defisiensi enzim ASS1, ASL dan OTC. Defisiensi tersebut menyebabkan kebutuhan arginin untuk proses proliferasi sel hanya berasal dari luar sel

kanker. Dalam hal ini, arginase akan mendegradasi arginin dari luar sel tersebut menjadi ornitin, sehingga akan terjadi deplesi arginin di dalam sel. Hasil degradasi tersebut tidak dapat disintesis menjadi arginin kembali karena di dalam sel, sehingga terjadi defisiensi enzim ASS1 atau ASL atau OTC yang berperan penting pada biosintesis arginin (Gambar 1; Wang *et al.*, 2021). Kondisi deplesi arginin di dalam sel menyebabkan level ATP dan NO rendah sehingga terjadi aktivasi mTOR dan ERK1/2. Aktivasi tersebut mengakibatkan terjadinya stres retikulum endoplasma (RE) dan menginduksi autofagi. Induksi autofagi dalam sel menghambat proses apoptosis dan kematian sel. Lebih lanjut, adanya kondisi stres RE yang berkepanjangan dapat merangsang respon imun dengan mengaktifasi signal Bax yang dapat memediasi apoptosis hingga kematian sel. Selain itu, deplesi arginin juga dapat menginduksi produksi ROS yang tinggi. Level ROS yang tinggi di dalam sel dapat mengganggu fungsi mitokondria dan integritas DNA dalam sel kanker. ROS ini dapat menginduksi *caspase 3/9* yang menyebabkan terjadinya apoptosis dan kematian sel (Gambar 1; Wang *et al.*, 2021). Penggunaan arginase dengan obat kemoterapi kanker seperti klorokuin dapat bersifat sinergis, karena obat kemoterapi kanker merupakan inhibitor autofagi yang dapat mengaktifasi *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) sehingga dapat memicu apoptosis sel (Leung *et al.*, 2019).

Pengembangan arginase untuk menurunkan arginin ekstraseluler dimulai ketika arginase dipurifikasi dari hati lembu dengan presipitasi (Bach *et al.*, 1963). Setelah itu, penelitian tentang anti-proliferasi sel kanker menunjukkan bahwa arginase murni dapat menyebabkan penurunan pertumbuhan kanker hingga 77% (Bach *et al.*, 1963). Pengembangan selanjutnya yaitu *recombinant human arginase 1* (rhArg) (*liver arginase*) yang digunakan untuk pengobatan hiperarginemia. Pemberian rhArg tersebut tidak menimbulkan respon imunologis dan dengan pemberian rhArg dapat mengurangi tingkat Arg di dalam serum. Pengujian pada *hepatocellular cancer* (HCC) *in vitro* menunjukkan bahwa rhArg memiliki aktivitas antitumor (Cheng *et al.*, 2007). Namun, rhArg masih gagal digunakan secara klinis karena memiliki beberapa kelemahan, diantaranya yaitu tidak adanya efek antikanker yang signifikan pada model percobaan hewan kecil di awal, afinitas yang rendah terhadap arginin, adanya toksisitas karena akumulasi ornitin, memiliki waktu paruh pendek ($t_{1/2} < 30$ menit), dan memiliki pH optimal yang tinggi (9,4) sehingga tidak stabil dalam darah pasien dengan pH 7,4 (Patil *et al.*, 2016).

Berbagai kekurangan tersebut dapat diatasi dengan *PEGylation-rhArg* dan mengganti ion mangan dengan kobalt pada rhArg serta mengikatnya secara kovalen pada polimer. *PEGylated* arginase yang paling populer dan paling berkembang secara klinis

adalah rhArg1-PEG-500mw atau disebut juga dengan BCT-100 yang merupakan *PEGylated recombinant mutant human arginase 1* dengan 5 kDa polietilen glikol. Adanya modifikasi residu sistein pada posisi 45, 168, dan 303 dari sekuens arginase 1 *wild type* dapat meningkatkan aktivitas katabolik BCT-100 untuk arginin (K_m 6,0 mmol/L). Selain itu, konjugasi rhArg1 dengan PEG500 pada residu sistein 303 menunjukkan terjadinya penurunan laju klirens dan perpanjangan waktu paruh BCT-100 hingga 12 jam (Fultang *et al.*, 2016).

Pengujian praklinis BCT-100 telah dilakukan untuk pengobatan beberapa kanker seperti sarkoma (Choy *et al.*, 2015) dan leukimia limfoblastik akut (De Santo *et al.*, 2018). Selain itu, BCT-100 juga telah berhasil melalui uji klinis fase I dan II terhadap HCC pada manusia (Yau *et al.*, 2013; Yau *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, diketahui bahwa BCT-100 dapat menghambat proliferasi tumor dengan OTC negatif atau ASS1 negatif seperti HCC dan leukemia myeloid akut *in vitro* dan *in vivo* tanpa memberikan efek toksik dan menimbulkan respon imun. Manfaat BCT-100 tersebut dapat disebabkan oleh adanya peningkatan waktu paruh dan peningkatan kapasitas deplesi arginin (Fultang *et al.*, 2016). *PEGylated* arginase yang juga dikembangkan untuk terapi pada kanker adalah rhArg1[Co²⁺]PEG5000. Pada bentuk arginase ini, gugus logam Mn²⁺ enzim diganti dengan Co²⁺. Pada dasarnya, enzim arginase manusia membutuhkan ion Mn²⁺ untuk mengkoordinasikan serangan nukleofilik dan hidrolisis arginin oleh molekul air. Namun bentuk Mn-rhArg1 memiliki aktivitas yang minimal karena pH optimum yang tinggi (sekitar 9,5), K_M tinggi (2,3 mM), dan stabilitas yang rendah ($t_{1/2}$ sekitar 4,8) (Stone *et al.*, 2010; Stone *et al.*, 2010). Penggantian ion Mn²⁺ dengan Co²⁺ dapat menggeser ketergantungan pH optimal arginase dari 8,5 menjadi 7,5 dan meningkatkan aktivitas katalitik secara keseluruhan. Selain itu, juga dapat meningkatkan waktu paruh arginase dari 4,8 menjadi 6,1 jam karena adanya peningkatan ukuran molekul sehingga lebih sedikit mengalami filtrasi dalam glomerulus (Fultang *et al.*, 2016). Penggantian logam tersebut juga meningkatkan sifat antikanker *in vitro* (Chung *et al.*, 2020). Namun, *PEGylated* bentuk enzim yang dimodifikasi (rh-Arg1-[Co21]-PEG5000) menunjukkan sitotoksitas terhadap sel non kanker primer sehingga dapat mengurangi potensi klinisnya pada manusia (Agrawal *et al.*, 2012).

Pengembangan terapi arginase lainnya yaitu dengan penggabungan atau fusi *recombinant human arginase 1* (rhArg1) dengan bagian F_c imunoglobulin (IgG) (rhArg-F_c). Tujuan dari fusi protein tersebut untuk meningkatkan waktu paruh dan menurunkan imunogenisitas terapi (Li *et al.*, 2013). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.*

(2013), rhArg-F_c memiliki waktu paruh hingga 4 hari. rhArg-F_c juga efektif menghambat pertumbuhan sel kanker dan menyebabkan penurunan ukuran tumor sekitar 60% pada tikus yang diimplan dengan sel kanker Huh7 (Li *et al.*, 2013). Namun, penelitian terkait rhArg-F_c atau fusi rhArg dengan protein lainnya untuk terapi kanker masih sangat terbatas sehingga diperlukan pengembangan dan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efikasi maupun keamanannya.

Berdasarkan keterangan di atas, pengembangan enzim arginase untuk terapi kanker telah menunjukkan hasil yang positif. Meskipun demikian, berbagai pengujian dan pengembangan masih perlu dilakukan untuk membuktikan efikasi dan keamanan enzim ini. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan produksi dan formulasi enzim ini untuk penggunaan sebagai terapi kanker.

3.2 Produksi, optimasi, dan purifikasi arginase

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nadaf *et al.* (2019), bakteri genus *Pseudomonas* yang diisolasi dari sampel tanah mampu memproduksi arginase dengan aktivitas sebesar 34,86 U/mL selama 24 jam. Isolat difermentasi dalam media glukosa 1%; pepton 0,5%; yeast extract 0,5%; K₂HPO₄ 0,1%; dan arginin pH 7 0,5%; serta diinkubasi dengan kecepatan 120 rpm dengan suhu 37°C selama 96 jam. Melalui karakterisasi molekular dengan sekuensing gen 16s rRNA didapatkan bahwa organisme tersebut merupakan *Pseudomonas sp. strain PV1* (Nadaf *et al.*, 2019).

Optimasi yang perlu diperhatikan dalam produksi arginase di antaranya yaitu sumber karbon, sumber nitrogen, konsentrasi arginin, dan kondisi percobaan meliputi pH, suhu, waktu inkubasi, dan agitasi. Maltosa merupakan sumber karbon terbaik dalam produksi arginase (81,40±0,41 U/mL), diikuti oleh sukrosa, fruktosa, glukosa, dan xilosa. Sumber nitrogen terbaik adalah pepton (98,20±0,21 U/mL), diikuti oleh amonium klorida dan tripton (Nadaf & Vedamurthy, 2020). Tiap sumber memiliki pH optimum yang bervariasi, hal tersebut terjadi karena perbedaan penggunaan media fermentasi yang mengakibatkan perbedaan komposisi nutrisi. Perbedaan kondisi optimum arginase pada tiap sumber telah dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Kondisi optimum produksi arginase

Sumber arginase	pH optimum	Suhu optimum (°C)	Referensi
<i>Pseudomonas sp</i>	8,5	37	(Nadaf <i>et al.</i> , 2019)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	sedikit asam	55	(Benucci <i>et al.</i> , 2017)
<i>Aspergillus niger</i>	9	40	(Moradi <i>et al.</i> , 2021)
<i>Rummeliibacillus pycnus</i>	9,5	80	(Huang <i>et al.</i> , 2016)

3.3 Karakterisasi arginase

Karakterisasi yang dilakukan oleh Huang *et al.* (2016) menunjukkan bahwa arginase dari *R. pycnus* memiliki sisi aktif dengan 6 asam amino residu (D123, H125, D228, D230, H100, dan D127) yang terikat dalam dua ion mangan. Arginase tersebut berbentuk heksamer dengan berat molekul sub unit sebesar 33 kDa dan berat molekul total sebesar 195 kDa. Arginase dari *R. pycnus* bersifat termostabil dengan suhu optimal pada 80°C dan aktivitasnya tertahankan hingga 85% setelah diinkubasi selama 24 jam pada suhu 40-50°C. Aktivitas dari arginase *R. pycnus* optimal pada pH 9,5. Melalui persamaan *Michaelis-Menten* didapatkan nilai K_m sebesar 0,212 mM dan *catalytic efficiency* (kcat/ K_m) sebesar 2970 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$.

3.4 Formulasi arginase

Pengembangan arginase menjadi sebuah formulasi terapi masih jarang ditemui. Salah satu pengembangan arginase yang telah banyak diuji sebagai antikanker, yaitu rhArg1-PEG-500mw. Formulasi rhArg1-PEG-500mw diawali dengan produksi 6xHis-tagged human arginase I (liver arginase) dalam *Bacillus subtilis* untuk memperoleh *native recombinant human arginase 1* (rhArg1). Selanjutnya enzim dipurifikasi dengan kromatografi kolom (*nickle affinity*) dan diperoleh ~100 mg *native* rhArg1 (kemurnian >95%) per liter. *Native* rhArg1 yang diperoleh memiliki berat molekul sekitar ~35 kDa ketika dianalisis dengan SDS-PAGE. Kemudian, *native* rhArg1 dikonjugasikan dengan molekul PEG (MPEG-SPA) yang memiliki berat molekul 5000 dalam buffer PBS (pH 7,4). Rasio molar protein:PEG yang digunakan adalah 1:50. Sampel diaduk pada suhu 25°C selama 3 jam supaya molekul PEG dapat bereaksi dengan rhArg1. Selanjutnya rhArg1 *PEGylation* dianalisis dengan SDS-PAGE, dan konsentrasi protein ditentukan dengan *Bradford assay*. Produk yang dihasilkan, didialisis menggunakan FX 50 s *high-flux dialyzer* untuk menghilangkan molekul PEG yang tidak terikat dengan protein, lalu disimpan pada suhu 4°C.

Pengembangan enzim arginase lain sebagai terapi kanker yaitu enkapsulasi arginase rekombinan. Formulasi yang dikembangkan oleh Moradi *et al.* (2021) adalah enkapsulasi arginase rekombinan dengan potensi sebagai *targeted cancer therapy* melalui kappa-karagen *crosslinked magnetic folic acid-conjugated chitosan nanocomposites*. Produksi dilakukan dengan memperoleh arginase dari *A. niger* lalu dikultur dalam *Pichia pastoris* dalam 1% yeast extract, 1% tripton, dan 2% glukosa. Purifikasi dilakukan menggunakan *nickel-nitrilotriacetic acid (Ni-NTA) resin*. Kappa-karagenan digunakan

sebagai *crosslinker* dan pembentuk formasi interaksi elektrostatik antara *magnetic chitosan* dan *kappa*-karagenan sehingga enzim dapat termobilisasi menuju *carrier*. Setelah enzim dimobilisasi, ukuran partikel *carrier* meningkat menjadi 90-150 nm. Suhu dan pH optimum dari *carrier* yang telah terisi enzim tersebut adalah 40°C dan pH 9 (Moradi *et al.*, 2021).

4. Kesimpulan

Arginase memiliki potensi antikanker melalui aktivitasnya dalam deplesi asam amino arginin sel kanker auksotrof. Hal ini menyebabkan proliferasi sel kanker tidak dapat berlangsung karena kekurangan asam amino tersebut. Pengembangan arginase untuk terapi kanker terus dilakukan, mulai dari pengembangan *recombinant human* arginase 1 (rHArg1) hingga *PEGylated* arginase. Namun, pengembangan untuk formulasi arginase sendiri masih belum banyak ditemui dan masih diperlukan berbagai tahapan uji klinis lebih lanjut.

Daftar pustaka

- Agrawal V., Woo J.H., Mauldin J.P., Jo C., Stone E.M., Georgiou G., & Frankel A.E. (2012). Cytotoxicity of Human Recombinant Arginase I (Co)-PEG5000 In The Presence of Supplemental L-Citrulline Is Dependent On Decreased Argininosuccinate Synthetase Expression In Human Cells. *Anti-Cancer Drugs*, 23(1), 51–64. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32834ae42b>
- Anakha J., Kawathe P.S., Datta S., Jawalekar S.S., Banerjee U.C., & Pande A.H. (2022). Human Arginase 1, A Jack of All Trades?. *3 Biotech*, 12(264), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03326-9>
- Bach S., Hawkins R., & Swaine D. (1963). A Short Method for the Purification of Arginase from Ox Liver. *Biochemical Journal*, 89, 263–265. <https://doi.org/10.1042/bj0890263>
- Benucci I., Fiorelli V., Lombardelli C., Liburdi K., & Esti M. (2017). Corrigendum to Kinetic Characterization of Arginase From *Saccharomyces Cerevisiae* During Alcoholic Fermentation At Different Temperatures. *LWT-Food Science and Technology*, 84, 876. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.06.056>
- Bhatta A., Yao L., Xu Z., Toque H.A., Chen J., Atawia R.T., Fouda A.Y., Bagi Z., Lucas R., Caldwell R.B., & Caldwell R.W. (2017). Obesity-Induced Vascular Dysfunction and Arterial Stiffening Requires Endothelial Cell Arginase 1. *Cardiovascular Research*, 113(13), 1664–1676. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx164>
- Caldwell R.B., Toque H.A., Narayanan S.P., & Caldwell R.W. (2015). Arginase: An Old Enzyme With New Tricks. *Trends Pharmacological Sciences*, 36(6), 395–405. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.006>
- Cheng P.N.-M., Lam T.-L., Lam W.-M., Tsui S.-M., Cheng A.W.-M., Lo W.-H., Leung Y.-C. (2007). Pegylated Recombinant Human Arginase (rhArg-peg5,000mw) Inhibits the In vitro and In vivo Proliferation of Human Hepatocellular Carcinoma through Arginine Depletion. *Cancer Research*, 67,(1) 309–317. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1945>
- Choy C.T., Cheong H.T., U K.P., Wong C.H., & Loong H.H.F. (2015). Preclinical Evaluation of The Recombinant Human Arginase PEG-BCT-100 leading To Arginine Deprivation In

- Sarcomas. *Cancer Research*, 75, 5512–5512. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2015-5512>
- Chung S.F., Kim C.F., Tam S.Y., Choi M.C., So P.K., Wong K.Y., Leung Y.C., & Lo W.H. (2020). A Bioengineered Arginine-Depleting Enzyme As A Long-Lasting Therapeutic Agent Against Cancer. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(9), 3921–3934. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10484-4>
- De Santo C., Booth S., Vardon A., Cousins A., Tubb V., Perry T., Noyvert B., Beggs A., Ng M., Halsey C., Kearns P., Cheng P., & Mussai F. (2018). The Arginine Metabolome In Acute Lymphoblastic Leukemia Can Be Targeted By The Pegylated-Recombinant Arginase I BCT-100. *International Journal of Cancer*, 142(7), 1490–1502. <https://doi.org/10.1002/ijc.31170>
- FDA, 2022. *Fda Approves Asparaginase Erwinia Chrysanthemi (Recombinant) for Leukemia and Lymphoma* URL <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-leukemia-and-lymphoma> (accessed 6.18.22).
- Fultang L., Vardon A., De Santo C., & Mussai F. (2016). Molecular Basis and Current Strategies of Therapeutic Arginine Depletion For Cancer. *International Journal of Cancer*, 139(3), 501–509. <https://doi.org/10.1002/ijc.30051>
- Huang K., Zhang T., Jiang B., Mu W., & Miao M. (2016). Characterization of A Thermostable Arginase From *Rummeliibacillus pycnus* SK31.001. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 133, 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2016.11.020>
- Hung Y.-H., Huang H.-L., Chen W.-C., Yen M.-C., Cho C.-Y., Weng T.-Y., Wang C.-Y., Chen Y.-L., Chen L.-T., & Lai M.-D. (2017). Argininosuccinate Lyase Interacts With Cyclin A2 In Cytoplasm and Modulates Growth of Liver Tumor Cells. *Oncology Report*, 37(2), 969–978. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5334>
- Kumari N., & Bansal S. (2021). Arginine Depriving Enzymes: Applications As Emerging Therapeutics In Cancer Treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 88(4), 565–594. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04335-w>
- Leung S.L., Ho M.K., Lam Y.M., Chow H.Y., So Y.H., & Leung Y.C. (2019). PEGylated Recombinant Human Arginase As A Drug For Breast Cancer. *Hong Kong Med J*, 25(6), 28–31.
- Li L., Wang Y., Chen J., Cheng B., Hu J., Zhou Y., Gao X., Gao L., Mei X., Sun M., Zhang Z., & Song H. (2013). An Engineered Arginase FC Protein Inhibits Tumor Growth In Vitro and In Vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/423129>
- Moradi R., Mohammadzadeh R., & Akbari A. (2021). Kappa-Carrageenan Crosslinked Magnetic Folic Acid-Conjugated Chitosan Nanocomposites for Arginase Encapsulation, Delivery and Cancer Therapy. *Nano Life*, 11(3), 2140005.
- Nadaf P., & Vedamurthy A.B. (2020). Optimization Of L-arginase Production By *Pseudomonas* Sp. Strain PV1 Under Submerged Fermentation. *International Journal of Scientific and Technology Research*, 9(1), 4390–4395.
- Nadaf P.D., Kulkarni A.G., & Vedamurthy A.B. (2019). Isolation, Screening and Characterization of L-Arginase Producing Soil Bacteria. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(7), 3440–3444. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(7\).3440-44](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(7).3440-44)
- Global Observatory Cancer (GCO). (2022). *Estimated Number of New Cases in 2020, All Cancers, Both Sexes*
- Pandey D., Bhuni, A., Oh Y.J., Chang F., Bergman Y., Kim J.H., Serbo J., Boronina T.N., Cole R.N., Van Eyk J., Remaley A.T., Berkowitz D.E., & Romer L.H. (2014). OxLDL Triggers Retrograde Translocation of Arginase2 in Aortic Endothelial Cells via ROCK and Mitochondrial Processing Peptidase. *Circulation Research*, 115(4), 450–459.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304262>
- Patil M.D., Bhaumik J., Babykutty S., Banerjee U.C., & Fukumura D. (2016). Arginine Dependence of Tumor Cells: Targeting A Chink In Cancer's Armor. *Oncogene*, 35(38), 4957–4972. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.37>
- Schlune A., Vom Dahl S., Häussinger D., Ensenaer R., & Mayatepek E. (2015). Hyperargininemia Due To Arginase I Deficiency: The Original Patients and Their Natural History, and A Review of The Literature. *Amino Acids* 47(9), 1751–1762. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2032-z>
- Stone E., Chantranupong L., Gonzalez C., O'Neal J., Rani M., Vandenberg C., & Georgiou G. (2012). Strategies For Optimizing The Serum Persistence of Engineered Human Arginase I For Cancer Therapy. *Journal of Controlled Release*, 158(1), 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.097>
- Stone E.M., Glazer E.S., Chantranupong L., Cherukuri P., Breece R.M., Tierney D.L., Curley S.A., Iverson B.L., & Georgiou G. (2010). Replacing Mn²⁺ with Co²⁺ in Human Arginase I Enhances Cytotoxicity Towards L-Arginine Auxotrophic Cancer Cell Lines. *ACS Chemical Biology*, 5(3), 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.022>
- Vardon A., Dandapani M., Cheng D., Cheng P., De Santo C., & Mussai F. 2017. Arginine Auxotrophic Gene Signature In Paediatric Sarcomas and Brain Tumours Provides A Viable Target For Arginine Depletion Therapies. *Oncotarget*, 8(38), 63506–63517. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18843>
- Wang Z., Xie Q., Zhou H., Zhang M., Shen J., & Ju D. (2021). Amino Acid Degrading Enzymes and Autophagy in Cancer Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582587>
- Xiong Y., Yepuri G., Forbitech M., Yu Y., Montani J.-P., Yang Z., & Ming X.-F. (2014). ARG2 Impairs Endothelial Autophagy Through Regulation of MTOR and PRKAA/AMPK Signaling In Advanced Atherosclerosis. *Autophagy*, 10(12), 2223–2238. <https://doi.org/10.4161/15548627.2014.981789>
- Yau T., Cheng P.N., Chan P., Chan W., Chen L., Yuen J., Pang R., Fan S.T., & Poon R.T. (2013). A Phase 1 Dose-Escalating Study of Pegylated Recombinant Human Arginase 1 (Peg-rhArg1) In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Investigational New Drugs*, 31(1), 99–107. <https://doi.org/10.1007/s10637-012-9807-9>
- Yau T., Cheng P.N., Chan P., Chen L., Yuen J., Pang R., Fan S.T., Wheatley D.N., & Poon R.T. (2015). Preliminary Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Quality of Life Study of Pegylated Recombinant Human Arginase 1 In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Investigational New Drugs*, 33(2), 496–504. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0200-8>
- Zou S., Wang X., Liu P., Ke C., & Xu S. (2019). Arginine Metabolism and Deprivation In Cancer Therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 118, 109210. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109210>
- Zugazagoitia J., Guedes C., Ponce S., Ferrer I., Molina-Pinelo S., & Paz-Ares L. (2016). Current Challenges in Cancer Treatment. *Clinical Therapeutics*, 38(7), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.026>



Transdermal patch formulation from kombucha green tea as an antibacterial *Staphylococcus aureus*

Formulasi *patch* transdermal dari kombucha teh hijau sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*

Soni Muhsinin*, Tria Wulandari Pertiwi, Diki Zaelani

Prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding author: soni.muhsinin@bku.ac.id

Abstract

Background: Fermentation of green tea with kombucha starter can increase the content of polyphenols and catechins. Both of these secondary metabolites have antibacterial and antioxidant activity. The transdermal patch can be applied to the skin as an antibacterial.

Objective: The purpose of this study was to formulate a patch of kombucha green tea that has antibacterial activity against *S. aureus*.

Method: The research started with the fermentation of kombucha green tea; patch formulations with kombucha variations of 10% (F1), 15% (F2), and 20% (F3); patch evaluation; and activity testing using the paper disc diffusion method.

Results: The results showed an increase in antibacterial activity in kombucha green tea (fermented) by 40.58%. The evaluation results of the kombucha patch show that all formulas (F1, F2, and F3) have a weight and thickness that are not significantly different from the comparison (market patches), while the pH stability shows that all formulas show a stable pH for 28 days of storage.

Conclusion: Kombucha green tea can be formulated in the form of a patch and has potential as an antibacterial against *S. aureus*.

Keywords: Green tea, kombucha, paper disc diffusion, patch, *S. aureus*

Intisari

Latar belakang: Fermentasi teh hijau dengan *stater* kombucha dapat meningkatkan kandungan polifenol dan katekin. Kedua metabolit sekunder tersebut mempunyai aktivitas sebagai antibakteri dan aktioksidan. *Patch* merupakan sediaan transdermal yang dapat diaplikasikan di kulit sebagai antibakteri.

Tujuan: Penelitian yang telah dilakukan bertujuan untuk melakukan formulasi sediaan *patch* dari kombucha teh hijau yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*.

Metode: Tahapan penelitian dimulai dari fermentasi kombucha teh hijau; formulasi *patch* dengan variasi kombucha 10% (F1), 15% (F2), dan 20% (F3); evaluasi sediaan *patch*; dan uji aktivitas menggunakan metode difusi cakram kertas.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan peningkatan aktivitas antibakteri pada kombucha teh hijau (hasil fermentasi) sebesar 40,58%. Hasil evaluasi *patch* kombucha, semua formula (F1, F2, dan F3) mempunyai bobot dan ketebalan yang tidak berbeda signifikan dengan pembanding (*patch* yang ada di pasaran), sedangkan stabilitas pH, semua formula menunjukkan pH yang stabil selama penyimpanan 28 hari.

Kesimpulan: Kombucha teh hijau dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* dan mempunyai potensi sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*.

Kata kunci: Difusi cakram kertas, kombucha, *patch*, *S. aureus*, teh hijau

1. Pendahuluan

Staphylococcus aureus merupakan bakteri Gram positif yang berbentuk bulat seperti buah anggur. Bakteri tersebut merupakan flora normal yang ada di kulit manusia. Pada kondisi tertentu, bakteri ini dapat menginfeksi tubuh manusia melalui luka pada kulit dan dibutuhkan antibakteri untuk mengatasi masalah infeksi tersebut. Bahan alam banyak diaplikasikan sebagai antibakteri,

salah satunya adalah daun teh hijau yang memiliki metabolit sekunder polifenol dan katekin (Gopal *et al.*, 2016; Parvez *et al.*, 2019; Rahardiyana, 2019). Aktivitas antibakteri daun teh hijau dapat ditingkatkan dengan teknik fermentasi. Kandungan katekin (polifenol monomer) akan mengalami oksidasi secara enzimatis membentuk senyawa kompleks. Senyawa kompleks ini akan meningkat selama proses fermentasi, maka oksidasi katekin akan semakin banyak (Tanaka & Kouno, 2003; Tu *et al.*, 2005). Produk fermentasi yang memanfaatkan daun teh hijau diantaranya kombucha (Dufresne & Farnworth, 2000; Gaggia *et al.*, 2019).

Kombucha merupakan kumpulan koloni bakteri *Acetobacter xylinum* dan beberapa jenis khamir (Chakravorty *et al.*, 2016; Villarreal-Soto *et al.*, 2018). *Stater* kombucha ini dapat digunakan untuk memproduksi minuman fermentasi seperti teh hijau kombucha. Telah banyak dilakukan penelitian terkait khasiat dari teh hijau kombucha diantaranya sebagai antioksidan, antihiperlipidemia, dan antibakteri (Bhattacharya *et al.*, 2016; Amarasinghe *et al.*, 2018; Shahbazi *et al.*, 2018; Zubaidah *et al.*, 2018; Ivanišová *et al.*, 2020). Menurut Safitri & Irdawati (2020), teh hijau kombucha mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 23,4 mm. Bentuk sediaan teh hijau kombucha yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat adalah minuman. Namun, teh hijau kombucha ini belum banyak diaplikasikan dalam bentuk sediaan yang digunakan di luar tubuh manusia seperti kulit. *Patch* merupakan salah satu bentuk sediaan yang diaplikasikan di kulit.

Patch merupakan salah satu sediaan transdermal yang berfungsi sebagai sistem penghantaran obat dengan cara ditempel di kulit. Beberapa keunggulan sediaan transdermal ini diantaranya: memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis yang konstan, cara penggunaannya mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (Kriplani *et al.*, 2018; Yati & Pamungkas, 2018). Dalam sediaan transdermal, *patch* termasuk ke dalam sistem matrik yang terdiri dari dua komponen utama, yaitu *backing layer* dan matrik (Chourasia *et al.*, 2019). Pada sistem ini, obat di dalam eksipien seperti polimer, *plasticizer*, *permeation enhancer* dan perekat diformulasikan menjadi satu, yang kemudian dibiarkan mengering hingga membentuk matrik. Selanjutnya, matrik ditempelkan pada *backing layer*. Keuntungan dari sistem matrik yaitu akan membentuk suatu *patch* yang tipis sehingga nyaman untuk digunakan (Al Hanbali *et al.*, 2019). Berdasarkan latar belakang tersebut, penting dilakukan penelitian yang bertujuan untuk melakukan formulasi sediaan *patch* dari kombucha teh hijau yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri terhadap *S. aureus*.

2. Metode

2.1 Persiapan sampel teh hijau

Sampel teh hijau diperoleh kebun tanaman obat Manoko, Lembang, Jawa Barat. Sampel tersebut telah diidentifikasi di Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Departemen Biologi, FMIPA, UNPAD. Daun teh hijau tersebut terlebih dahulu dilakukan proses pengeringan untuk menjadi bentuk simplisia daun. Selanjutnya dilakukan skrining fitokimia untuk mengidentifikasi golongan senyawa apa saja yang terkandung dalam simplisia daun teh tersebut (Narmada *et al.*, 2020). Simplisia daun teh hijau tersebut kemudian dilakukan proses fermentasi.

2.2 Fermentasi teh hijau kombucha

Fermentasi daun teh hijau menggunakan substrat simplisia daun sebanyak 10 g yang dimasukan ke dalam 1 Liter air mendidih. Proses tersebut dilakukan selama 15 menit, kemudian masukan ke dalam wadah kaca. Gula pasir sebanyak 100 g dan asam cuka ditambahkan ke dalam wadah tersebut kemudian diaduk hingga rata. Wadah yang telah bersisi substrat, ditutup dengan aluminium *foil* dan disterilisasi dengan cara panas basah (*autoclave*) untuk menghilangkan kontaminasi sebelum ditambahkan *stater* kombucha. Proses inkubasi dilakukan setelah penambahan *stater* kombucha pada suhu 37 °C selama 8 hari (Kumar & Joshi, 2016).

2.3 Formulasi dan evaluasi sediaan *patch*

Hasil fermentasi daun teh hijau kombucha kemudian dilakukan pengeringan beku (*freeze dry*) untuk mengurangi kadar air. Syarat untuk pembuatan sediaan dari bahan alam salah satunya kadar air <10% (Salim *et al.*, 2016). Proses pengeringan tersebut dilakukan selama 24 jam dengan menggunakan alat *freeze dryer*. Formulasi sediaan *patch* dibuat sebanyak tiga formula (F1, F2, dan F3) dengan variasi konsentrasi daun teh hijau kombucha yang telah dikering bekukan. Konsentrasi yang ditambahkan sebanyak 10% (F1), 15% (F2), dan 20% (F3). Komposisi bahan lain yang ditambahkan pada setiap formula yaitu PVP (3,85%), etil selulosa (34,65%), propilen glikol (25%), PEG 400 (25%), dan digenapkan dengan ethanol 96% sampai volume totalnya 100 mL. Formula empat (F4) sebagai kontrol negatif yang tidak ditambahkan daun teh hijau kombucha. Keempat formula tersebut kemudian dievaluasi sediaanannya meliputi ketebalan *patch*, stabilitas pH, bobot *patch*, uji kesukaan dan iritasi.

2.4 Uji aktivitas antibakteri

Uji aktivitas antibakteri *S. aureus* untuk teh hijau, kombucha teh hijau, dan formula sediaan *patch* dilakukan dengan menggunakan metode difusi cakram kertas (Hudzicki, 2012; Balouiri *et al.*, 2016). Sebanyak 20 μ L suspensi bakteri *S. aureus* ditambahkan ke dalam cawan petri yang bersisi media nutrisi agar (NA). Sediaan *patch* kemudian disimpan di permukaan agar yang telah memadat dan diinkubasi pada suhu 37°C. Diameter zona hambat diukur setelah 24 jam waktu inkubasi.

3. Hasil dan pembahasan

3.1 Sampel teh hijau

Hasil skrining fitokimia simplisia teh hijau mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, kuinon, dan steroid/triterpenoid. Hasil yang didapatkan sama dengan penelitian Narmada *et al.* (2020), metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak metanol teh hijau dari Jawa Timur diantaranya: alkaloid, saponin, flavonoid, triterpenoid, dan steroid. Senyawa tannin, saponin, dan flavonoid diduga mempunyai efek sebagai antibakteri (Safitri & Irdawati, 2020).

3.2 Fermentasi teh hijau kombucha

Kombucha mengandung bakteri dan khamir/*yeast* yang menguntungkan bagi tubuh dan hidup berkoloni membentuk kultur seperti gelatin yang disebut SCOBY (*symbiotic culture of bacteria and yeast*) (Chakravorty *et al.*, 2016; Villarreal-Soto *et al.*, 2018; Laureys *et al.*, 2020). Keberhasilan fermentasi kombucha dapat dilihat dari SCOBY yang terbentuk selama proses inkubasi. Berdasarkan hasil inkubasi selama 8 hari, terdapat lapisan SCOBY di atas permukaan sehingga dapat dipastikan bahwa aplikasi teknik fermentasi ini berhasil dilakukan (Gambar 1). Kombucha yang telah difermentasi kemudian diskriminasi fitokimia kembali dan hasilnya sama seperti sampel teh hijau yang belum difermentasi, yaitu terdapat senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, saponin, tanin, kuinon, dan steroid/triterpenoid. Sejumlah 500 mL kombucha kemudian dilakukan pengeringan beku (*freeze dry*) mendapatkan serbuk kering 94,26 g. Serbuk kering kombucha tersebut ditambahkan pada formula *patch* sebagai zat aktif.



Gambar 1. Hasil fermentasi membentuk SCOBY

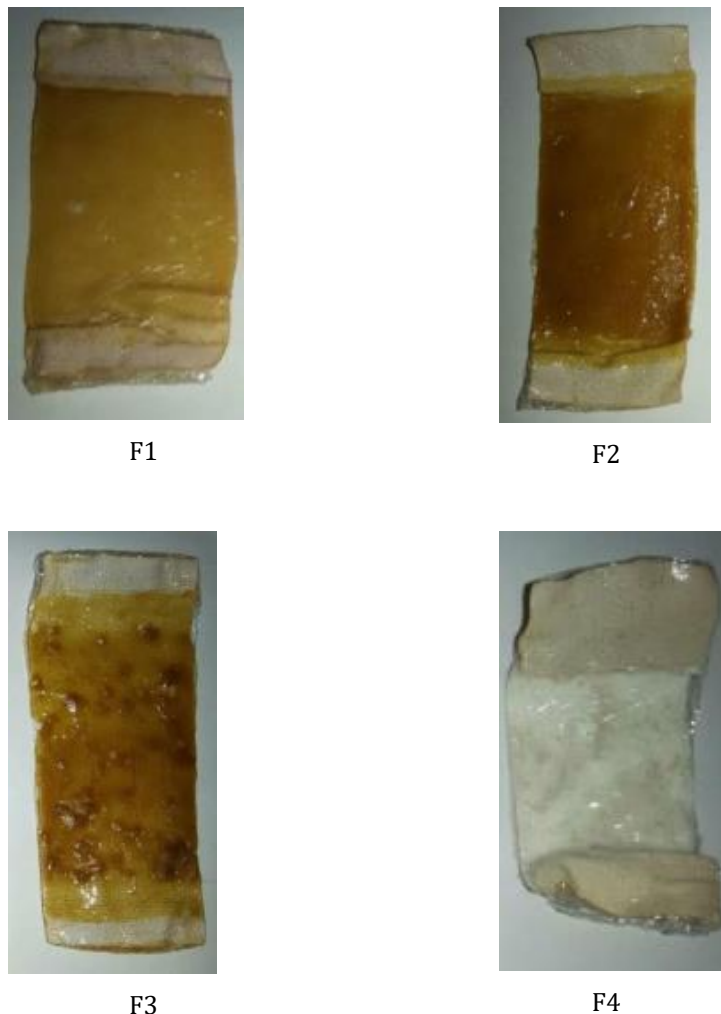
3.3 Formulasi dan evaluasi sediaan patch

3.3.1 Formulasi

Formula sediaan *patch* dibuat empat formula dengan konsentrasi konsentrasi kombucha. Formula 4 (F4) merupakan formula kontrol negatif dengan tanpa penambahan kombucha (Tabel 1). *Patch* seberat 0,5 g dibuat dengan tipe *matrix-controlled* yang menggunakan dua macam polimer. Empat formula menunjukkan bentuk fisik yang berbeda setelah diformulasi. Hal ini disebabkan variasi penambahan kombucha sebagai zat aktif. Formula 1 memiliki karakteristik bentuk fisik yang sediaan homogen dan semua komponen terlarut di dalamnya. Bentuk fisik yang hampir sama ditunjukkan pada F4 tanpa penambahan kombucha. Berbeda dengan F1 dan F4, F2 dan F3 menunjukkan bentuk fisik yang tidak homogen dengan terbentuknya padatan yang tidak merata (Gambar 2). Bentuk sediaan yang tidak homogen tersebut diduga senyawa aktif (kombucha) tidak bercampur merata karena konsentrasinya yang terlalu besar.

Tabel 1. Formulasi sediaan *patch* kombucha dengan variasi konsentrasi zat aktif

Komposisi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)
Kombucha	10	15	20	0
PVP	3,85	3,85	3,85	3,85
Etil selulosa	34,65	34,65	34,65	34,65
Propilen glikol	25	25	25	25
PEG 400	25	25	25	25
Etanol 96%	ad 100 mL			



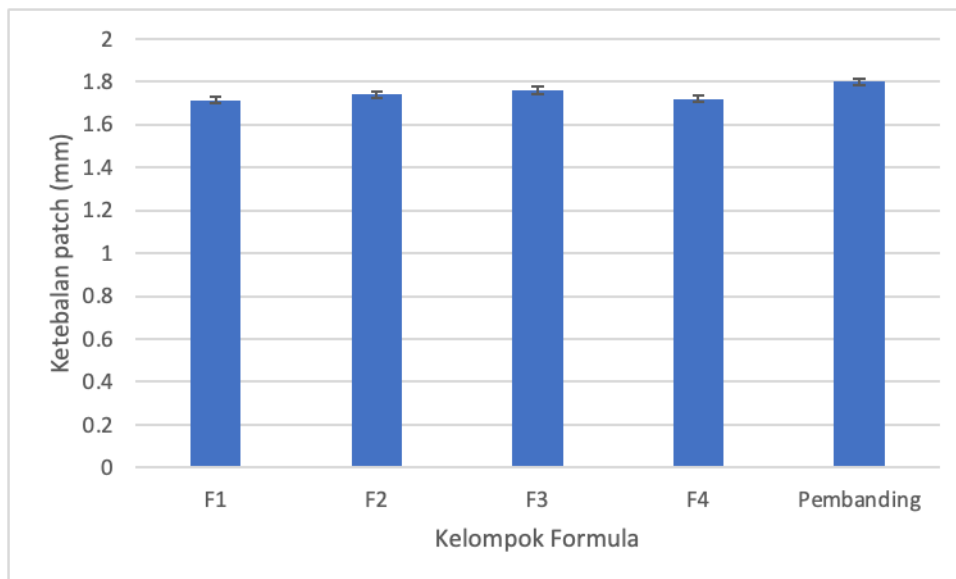
Gambar 2. Bentuk fisik formulasi sediaan *patch*

Keterangan: F1 = formula dengan 10% kombucha, F2 = formula dengan 15% kombucha, F2 = formula dengan 20% kombucha, dan F4 = formula tanpa kombucha

3.3.2 Evaluasi

a) Ketebalan sediaan

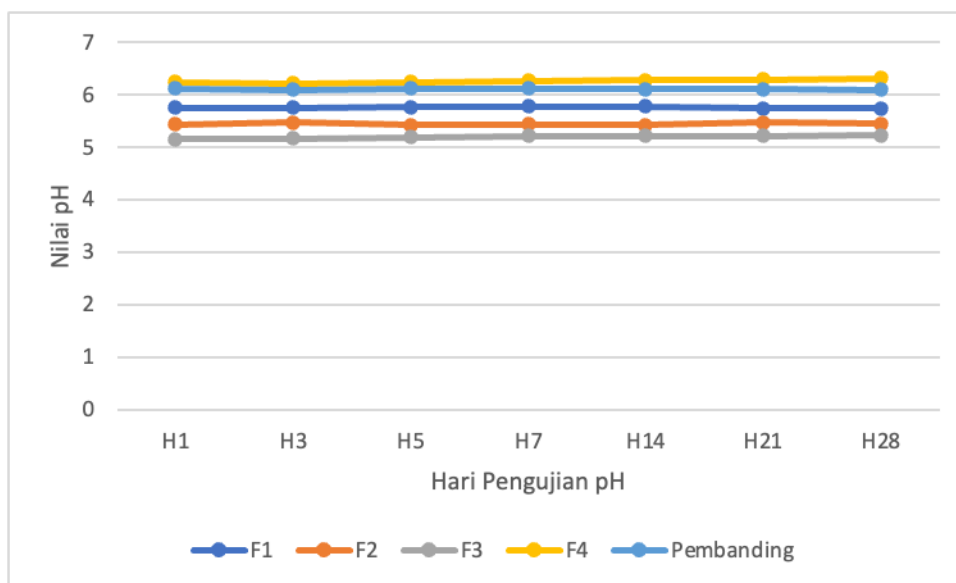
Evaluasi ini dilakukan untuk membandingkan keempat formula yang telah dibuat dengan sediaan *patch* yang telah beredar di pasaran (pembanding). Rata-rata ketebalan F1 (1,72 mm), F2 (1,74 mm), F3 (1,76 mm), F4 (1,72 mm), dan pembanding (1,80 mm) tidak berbeda signifikan (nilai *sig* 0,283) (Gambar 3). Hal ini menunjukkan bahwa semua formula sudah sesuai dengan standar pembanding yang beredar di pasaran dari segi evaluasi ketebalan sediaan. Hasil pengukuran ketebalan juga menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi zat aktif (kombucha) yang ditambahkan pada formula maka semakin tebal *patch* yang dihasilkan (F1, F2, dan F3). Pada penelitian sebelumnya (Setyawan *et al.*, 2001), proporsi komponen zat aktif (minyak atsiri bunga cempaka putih), memberikan pengaruh terhadap tebal matriks *patch* ketoprofen.



Gambar 3. Hasil evaluasi ketebalan sediaan *patch*

b) *Evaluasi stabilitas pH*

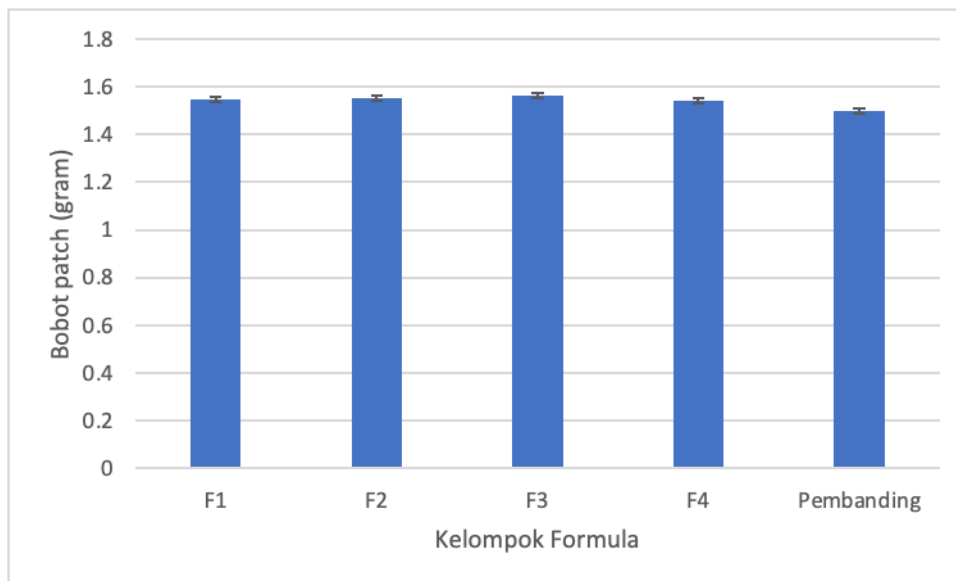
Evaluasi ini dilakukan untuk mengetahui stabilitas pH sediaan *patch* pada suhu ruang selama 28 hari. Formula 1 (nilai *sig.* 0,297), F2 (nilai *sig.* 0,188), F3 (nilai *sig.* 0,116), dan pembanding (nilai *sig.* 0,326) menunjukkan pH yang stabil selama 28 hari dengan rentang pH 5,73-5,77 untuk F1; 5,42-5,46 untuk F2; 5,15-5,22 untuk F3; dan 6,09-6,11 untuk pembanding (Gambar 4) Berbeda dengan formula yang lainnya, F4 (nilai *sig.* 0,039) menunjukkan pH yang tidak stabil selama 28 hari dengan rentang pH 6,21-6,31.



Gambar 4. Hasil stabilitas pH semua formula selama 28 hari

c) *Evaluasi bobot sediaan*

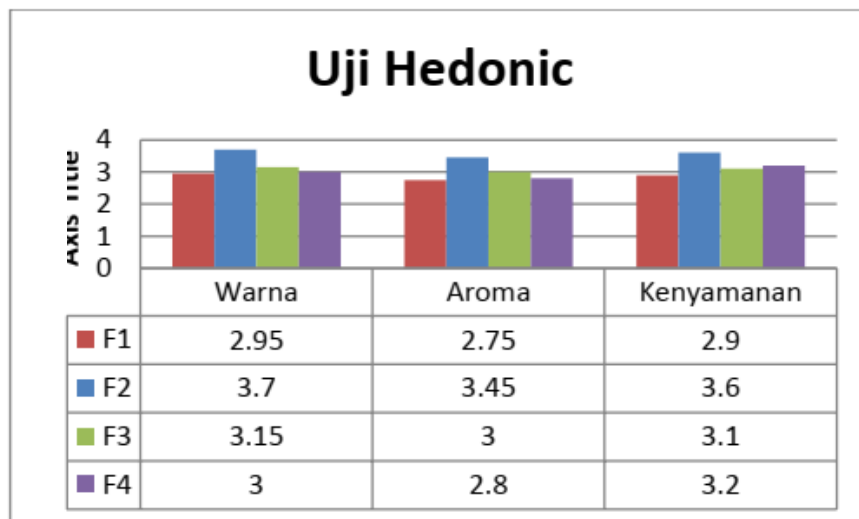
Evaluasi ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch* yang dibuat dibandingkan dengan bobot sediaan yang ada di pasaran sebagai pembanding. Semua formula yang dibuat (F1-F4) memiliki bobot yang berbeda signifikan (nilai *sig.* 0,039) jika dibandingkan dengan bobot sediaan yang ada dipasaran. Akan tetapi jika dilihat dari perhitungan bobot dari setiap formula tidak berbeda jauh, yaitu 1,55 g untuk F1; 1,55 g untuk F2; 1,57 g untuk F3; 1,54 g untuk F4; dan 1,50 g untuk pembanding (gambar 5).



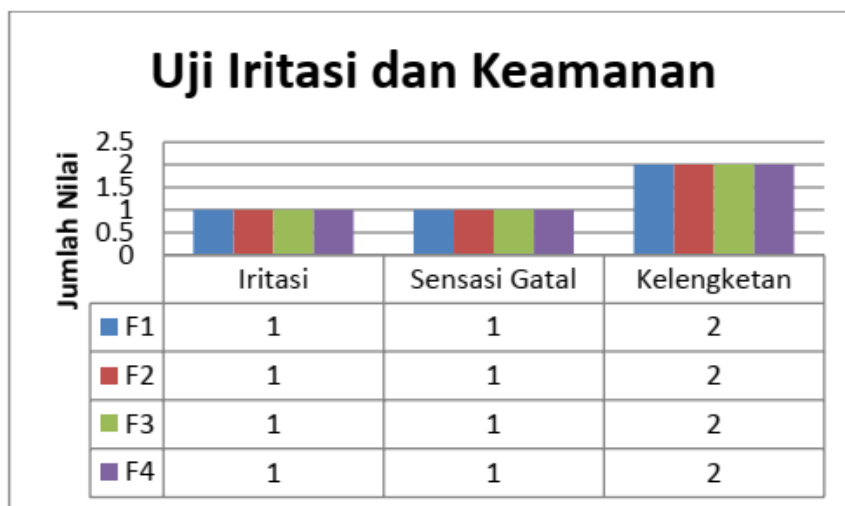
Gambar 5. Hasil evaluasi bobot sediaan *patch*

d) *Uji kesukaan dan iritasi*

Uji ini dilakukan untuk mengetahui tingkat kesukaan panelis terhadap sediaan *patch* dan efek iritasi jika ada. Panelis yang terdiri dari 20 orang rata-rata suka dari segi warna, aroma, dan kenyamanan (Gambar 6). F2 merupakan formula yang paling disukai diantara semua formula dengan rata-rata 3,7 untuk warna; 3,45 untuk aroma, dan 3,6 untuk kenyamanan. Uji iritasi (iritasi, sensasi gatal, dan kelengketan) menunjukkan hasil yang sama pada semua formula. Panelis menilai semua formula tidak menimbulkan iritasi, sensasi gatal dan kelengketan (Gambar 7).



Gambar 6. Hasil uji kesukaan



Gambar 7. Hasil uji iritasi

3.4 Uji aktivitas antibakteri *S. aureus* menggunakan cakram kertas (kombucha teh hijau dan patch)

Teh hijau sebelum fermentasi dan setelah fermentasi (kombucha) diuji aktivitas antibakteri untuk melihat pengaruh fermentasi terhadap kenaikan aktivitas. Uji tersebut menggunakan metode difusi cakram kertas dengan parameter mengukur seberapa besar diameter zona hambat. Hasil dari pengujian menunjukkan terdapat kenaikan diameter zona hambat dari sebelum fermentasi dengan setelah fermentasi sebesar 40,58% (Tabel 2). Pada proses fermentasi ini diduga meningkatkan senyawa polifenol dan katekin yang mempunyai aktivitas sebagai antibakteri (Tanaka & Kouno, 2003; Tu *et al.*, 2005). Berdasarkan penelitian Muhsinin *et al.* (2017), fermentasi dapat meningkatkan aktivitas metabolit sekunder sebesar 32,18%. Hasil uji aktivitas pada formulasi *patch* menunjukkan

perbedaan diameter zona hambat yang signifikan (*sig.* 0,000). Diameter zona hambat yang terbesar yaitu 21,60 mm pada F3 dengan konsentrasi kombucha 20% (**Tabel 2**).

Tabel 2. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*

		Diameter zona hambat (mm)
Sebelum fermentasi		11,50 ± 0,55
Setelah fermentasi		16,17 ± 1,17
Formulasi <i>patch</i>	F1	20,35 ± 0,07
	F2	17,70 ± 0,14
	F3	21,60 ± 0,14

4. Kesimpulan

Kombucha teh hijau dapat dijadikan zat aktif untuk formulasi *patch* transdermal dan telah terbukti mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Evaluasi *patch* kombucha ini menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan dengan sediaan *patch* yang beredar di pasaran.

Daftar pustaka

- Al Hanbali O.A., Khan H.M.S., Sarfraz M., Arafat M., Ijaz S., & Hameed A. (2019). Transdermal Patches: Design and Current Approaches To Painless Drug Delivery. *Acta Pharm*, 69, 197–215. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
- Amarasinghe H., Weerakkody N.S., & Waisundara V.Y. (2018). Evaluation of Physicochemical Properties and Antioxidant Activities Of Kombucha “Tea Fungus” During Extended Periods of Fermentation. *Food Science & Nutrition*, 6, 659–665. <https://doi.org/10.1002/fsn3.605>
- Balouiri M., Sadiki M., & Ibensouda S.K. (2016). Methods For In Vitro Evaluating Antimicrobial Activity: A Review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bhattacharya D., Bhattacharya S., Patra M.M., Chakravorty S., Sarkar S., Chakraborty W., Koley H., & Gachhui R. (2016). Antibacterial Activity of Polyphenolic Fraction of Kombucha Against Enteric Bacterial Pathogens. *Curr. Microbiol*, 73, 885–896. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1136-3>
- Chakravorty S., Bhattacharya S., Chatzinotas A., Chakraborty W., Bhattacharya D., & Gachhui R. (2016). Kombucha Tea Fermentation: Microbial and Biochemical Dynamics. *International Journal of Food Microbiology*, 220, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.12.015>
- Chourasia S., Shukla T., Dangi S., Upmanyu N., & Jain N. (2019). Formulation and Evaluation Of Matrix Transdermal Patches Of Meloxicam. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1-s), 209–213. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2326>
- Dufresne C., & Farnworth E. (2000). Tea, Kombucha, and Health : A Review. *Food Research International*, 33, 409–421. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(00\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00067-3)
- Gaggia F., Baffoni L., Galiano M., Nielsen D.S., Jakobsen R.R., Castro-Mejía J.L., Bosi S., Truzzi F., Musumeci F., Dinelli G., & Di Gioia D. (2019). Kombucha beverage From Green, Black And Rooibos Teas: A comparative Study Looking At Microbiology, Chemistry And Antioxidant Activity. *Nutrients*, 11(1), 1–22. <https://doi.org/10.3390/nu11010001>
- Gopal J., Muthu M., Paul D., Kim D.H., & Chun S. (2016). Bactericidal Activity of Green Tea Extracts: The Importance of Catechin Containing Nano Particles. *Scientific Reports*, 6(19710), 1-14. <https://doi.org/10.1038/srep19710>
- Hudzicki J. (2012). Kirby-Bauer Disk Diffusion Susceptibility Test Protocol Author Information. *American Society For Microbiology*, 1–23.

- Ivanišová E., Meňhartová K., Terentjeva M., Harangozo L., Kántor A., & Kačániová M. (2020). The Evaluation of Chemical, Antioxidant, Antimicrobial and Sensory Properties of Kombucha Tea Beverage. *Journal Food Science Technology*, 57, 1840–1846. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04217-3>
- Kriplani P., Sharma A., Aman Pun, P., Chopra B., Dhingra A., & Deswal G. (2018). Formulation and Evaluation of Transdermal Films of Diclofenac Sodium. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 1–5. <https://doi.org/10.19080/GJPPS.2018.04.555647>
- Kumar V., & Joshi V.K. (2016). Kombucha : Technology, Microbiology, Production, Composition and Therapeutic Value. *International Journal of Food and Fermentation Technology*, 6, 13. <https://doi.org/10.5958/2277-9396.2016.00022.2>
- Laureys D., Britton S.J., & De Clippeleer J. (2020). Kombucha Tea Fermentation: A Review. *Journal of the American Society Brew. Chem*, 78, 165–174. <https://doi.org/10.1080/03610470.2020.1734150>
- Muhsinin S., Ramadhan S., Astuti P., & Jafar G. (2017). Application of Fermentation Technique to Antioxidant Activity of Soybeans (*Glycine max* (L.) Merr) Incorporated in Gel. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 9(10), 237–241.
- Narmada I.B., Sarasati A., Wicaksono S., Rezkita F., Putra Wibawa K.G., Hayaza S., Nugraha A.P. (2020). Phytochemical screening, Antioxidant Activity, Functional Groups and Chemical Element Characterization Analysis Of (-)-Epigallocatechin-3Gallate (EGCG) in East Javanese Green Tea Methanolic Extract: An Experimental In Vitro Study. *Systematic Review Pharmacy*, 11(5), 511–519. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.5.68>
- Parvez M.A.K., Saha K., Rahman J., Munmun R.A., Rahman M.A., Dey S.K., Rahman M.S., Islam S., & Shariare M.H. (2019). Antibacterial Activities of Green Tea Crude Extracts and Synergistic Effects Of Epigallocatechingallate (EGCG) With Gentamicin Against MDR Pathogens. *Heliyon* 5, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02126>
- Rahardiyani D. (2019). Antibacterial Potential of Catechin of Tea (*Camellia sinensis*) and Its Applications. *Food Research*, 3(1), 1–6. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.3\(1\).097](https://doi.org/10.26656/fr.2017.3(1).097)
- Safitri W.N., & Irdawati I. (2020). Antibacterial Activities of Kombucha Tea From Some Types of Variations of Tea on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Bioscience* 4, 197–206. <https://doi.org/10.24036/0202042105679-0-00>
- Salim, M., Sulistyaningrum, N., Isnawati, A., Sitorus, H., Yahya, Ni'imah, T., 2016. Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum Corr*) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi Characterization of Simplicia and The Peel Extract of Duku (*Lansium domesticum Corr*) from South Sumatera and Jambi Province. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 6, 117–128.
- Setyawan, E., Pratama, P.Y., Budiputra, D., 2001. Optimasi Formula Matriks Patch Ketoprofen Transdermal Menggunakan Kombinasi Asam Oleat Dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih (*Michelia alba*) Sebagai Permeation Enhancer. *Jurnal Farmasi Udayana*, 4, 37–44.
- Shahbazi H., Hashemi Gahruie H., Golmakani M.T., Eskandari M.H., & Movahedi M. (2018). Effect of Medicinal Plant Type And Concentration On Physicochemical, Antioxidant, Antimicrobial, And Sensorial Properties of Kombucha. *Food Science & Nutrition*, 6, 2568–2577. <https://doi.org/10.1002/fsn3.873>
- Tanaka T., & Kouno I. (2003). Oxidation of Tea Catechins: Chemical Structures and Reaction Mechanism. *Food Sci. Technol. Res.* 9, 128–133. <https://doi.org/10.3136/fstr.9.128>
- Tu Y.Y., Xia H.L., & Watanabe N. (2005). The Changes of Catechins During The Fermentation of Green Tea. *Prikladnaya Biokhimiya I Mikrobiologiya*, 41(6), 652–655. <https://doi.org/10.1007/s10438-005-0104-7>
- Villarreal-Soto S.A., Beaufort S., Bouajila J., Souchard J.P., & Taillandier P. (2018). Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review. *Journal of Food Science*, 83(3), 580–588.

<https://doi.org/10.1111/1750-3841.14068>

- Yati K., & Pamungkas S.T. (2018). The Formulation of Carvedilol Transdermal Patch With Resin Gum As Rate Control. *Pharmaciana*, 8(1), 135. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i1.9308>
- Zubaidah E., Apriyadi T.E., Kalsum U., Widyastuti E., Estiasih T., Srianta I., & Blanc P.J. (2018). In Vivo Evaluation of Snake Fruit Kombucha As Hyperglycemia Therapeutic Agent. *International Food Research Journal*, 25, 453–457.



The potential of several compounds in *Peperomia pellucida* as a solution to rifampicin resistance in tuberculosis disease

Iwang Davi Setiawan¹, Muhammad Reza Putra^{2,3}, Aditya Wardhana⁴, and Sista Werdyani^{5,6*}

¹Magister Programme of Pharmacy, Department of Pharmacy, Universitas Islam Indonesia

²The Institute of Pharmacology, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taiwan

³Department of Medical Research, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan

⁴Pharmacist Professional Study Program, Department of Pharmacy, Universitas Islam Indonesia

⁵Pharmaceutical Science Laboratory, Department of Pharmacy, Universitas Islam Indonesia

⁶Doctorate Programme of Biotechnology, Universitas Gadjah Mada

*Corresponding author: sista.werdyani@uui.ac.id

Abstract

Background: Tuberculosis is a lung disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In 2018, the incidence of tuberculosis in Indonesia was 1,017,290. The number of cases was accompanied by an increase in the number of resistances to first-line antibiotics (rifampicin) used due to patient non-compliance as well as the long duration of treatment. The increase in resistance around the world is always increasing every year by about 2%. Therefore, we need another alternative to existing plants in Indonesia that has the potential to be a solution to the problem and overcome resistance to these treatments.

Objective: This review was conducted to find out the potential of *Peperomia pellucida* as an antituberculosis drug that can be a solution to rifampicin resistance in tuberculosis disease.

Results: The results of the literature review showed that the *Peperomia pellucida* or suruhan plants have antibacterial potential against *Mycobacterium tuberculosis* because it contains a class of alkaloid compounds that function to inhibit deprenyl-phosphoryl- β -D-ribose-2 oxidase (an enzyme responsible for the biosynthesis of arabinogalactan in the cell walls of *Mycobacterium tuberculosis*), a flavonoid that has activity inhibition of fatty acid synthase II (FAS-II) enzymes, tannins that can precipitate proteins in *Mycobacterium tuberculosis*, and triterpenoids that have an activation mechanism of intracellular killing cascades in host cells during tuberculosis bacterial infection.

Conclusion: *Peperomia pellucida* or suruhan plants have the potential to be further investigated as a solution to overcome rifampicin resistance in tuberculosis disease.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, rifampicin resistance, *Peperomia pellucida*

1. Introduction

Tuberculosis, which is a lung disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, was reported to have a high incidence rate by RISKESDAS in 2018 (Dheda *et al.*, 2016). The incidence rate reached 0.42%, or a total of 1,017,290 (Tim Riskesdas, 2019). The management of tuberculosis necessitates a relatively extended duration, which is typically accompanied by diverse treatment-related adverse effects, leading to frequent discontinuation of treatment by patients during the recovery phase. This fact is exacerbated by the high incidence of Multi Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). MDR-TB, or *Mycobacterium tuberculosis* bacteria has resistance to the first-line anti-tuberculosis drugs such as rifampicin (Falzon *et al.*, 2015). The occurrence of MDR-TB is a result of non-compliance with drug use in patients and causes

patients to have to take second-line drugs, which of course have a longer duration of treatment. Therefore, it is necessary to find alternative compounds or new drugs as a solution to the occurrence of resistance by utilizing the potential of plants in Indonesia.

Peperomia pellucida Kunth. is a shrub-type plant with succulent leaves that have a distinctive aroma and grow in moist soil and wet rock crevices (De Oliveira *et al.*, 2017). *Peperomia pellucida* Kunth., also called suruhan, is a member of the *Piperaceae* family. This plant is an herbaceous plant that is widely found in South America and Asia. This plant species has a history of ethnomedicinal use, which includes the treatment of abdominal pain, abscesses, acne, ulcers, colic, fatigue, gout, headaches, kidney dysfunction, rheumatic pain, and to treat breast cancer, impotence, measles, anxiety disorders, and smallpox (Oloyede & Onocha, 2011). In addition, *Peperomia pellucida* Kunth. also has potential as an antibacterial for several types of pathogenic bacteria, including *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella typhi*, and *Pseudomonas aeruginosa* (Idris *et al.*, 2016).

Previous research stated that the essential oil of *Peperomia pellucida* Kunth. has an antimicrobial effect. *In vitro* testing using the bacterium *Bacillus subtilis* showed inhibition zones of 11.6 mm and 17.3 mm. This bactericidal ability may be influenced by the presence of various secondary metabolites contained in the *Piperaceae* family, including flavonoids and phytosterols such as acacetin, apigenin, isovitexin, pellucidatin, campesterol, and stigmasterol (Oloyede & Onocha, 2011). Besides that, *Peperomia pellucida* Kunth. also contains alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, and triterpenoids, which are reported to have anti-tuberculosis activity (Truong *et al.*, 2011; Radji *et al.*, 2015; Mishra *et al.*, 2017; Okoh *et al.*, 2017; Kaczmarek, 2020; Rabaan *et al.*, 2022). This indicates *Peperomia pellucida* Kunth. has the potential to be utilized in the treatment of MDR-TB.

Several types of secondary metabolites can be used in the treatment of MDR-TB. The first is the piperine alkaloids found in plant extracts, which are known to induce the proliferation of T and B cells, increase Th-1 cytokines (IFN- γ and IL-2), and increase macrophage activation (Okoh *et al.*, 2017). Second, flavonoid compounds are known to help fight tuberculosis by removing hydroxyl radicals and superoxide anion radicals. This is because the increasing free radicals is related to the severity of the disease. Flavonoids also produce inhibitors of the fatty acid synthase II (FAS) enzyme (Idris *et al.*, 2016). Third, tannin compounds as anti-tuberculosis agent work by damaging bacterial cell membranes and can

induce the formation of tannin complexes with metal ions that can increase the toxicity of tannins. Moreover, tannins can create crenation of cell walls and membranes, which can interfere with cell permeability so that their growth can be inhibited and induce death (Chung *et al.*, 1998). The fourth component is triterpenoid, which also has anti-tuberculosis activity by activating intracellular killing cascades in host cells during infection with tuberculosis bacteria or by increasing the main pre-inflammatory cytokines, namely INF- γ and TNF- α (Wei *et al.*, 2011). The four secondary metabolites above indicated *Peperomia pellucida* Kunth. can be used as a potential anti-tuberculosis agent for the treatment of MDR-TB in the future.

2. TB drug resistance

Mycobacterium tuberculosis is a bacterium that causes the infectious disease tuberculosis. Most of these bacteria attack the lungs, but they can also attack other organs of the body. This disease can be transmitted through the air, but the bacteria that cause it can die in the presence of direct sunlight and can survive for several hours in a dark and humid place (Kemenkes RI, 2014). The government's efforts to overcome this disease include providing free treatment. In order to help people affected by the disease, the drugs are rifampin, ethambutol, pyrazinamide, streptomycin injection, and INH (Kemenkes RI, 2014). The structure of the anti-tuberculosis drug can be seen in Figure 1.

WHO updated the therapy standard for adult patients and stated that those who have drug-susceptibility pulmonary TB may have a 4-month regimen of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin, and pyrazinamide (2HPMZ/2HPM) (WHO, 2022). Resistance is a condition when bacteria change while they resist antibiotics. Resistance has been reported to antibiotics against tuberculosis. This is a global crisis that poses the greatest threat to the health of the population. This problem occurs due to several factors, namely the use of antibiotics that are not appropriate, patients are not compliant, drugs are not available at health care facilities, patients cannot tolerate side effects, the treatment period is so long, and the patient feels he is already healthy. This can lead to antibiotic resistance, leading to increased morbidity, mortality, and treatment costs (Harris *et al.*, 2014; Mason *et al.*, 2018).

Updated information from WHO (2022) stated that there were cases named XDR-TB, which means patients resistant to any fluoroquinolone and at least one additional group A drug (such as levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline, and linezolid). Meanwhile, antituberculosis

drug resistance is one of the antibiotic resistances that is always increasing, with an average increase of 2% per year worldwide. Indonesia is included in the 27 countries with the highest levels of antituberculosis drug resistance in the world (World Health Organization, 2013). There were 442,000 TB cases in 2017, and an estimated 8,600-15,000 of them suffered from antituberculosis drug resistance, but the coverage that was treated only reached 27.36% (Kemenkes RI, 2021). Anti-TB drugs with poor quality DOTS (Directly Observed Treatment Short-course), patient non-adherence to treatment, patient age 40-60 years, poverty, disease duration of more than a year, previous treatment, and smoking have a close relationship with the incidence of tuberculosis resistance (Zhao *et al.*, 2012).

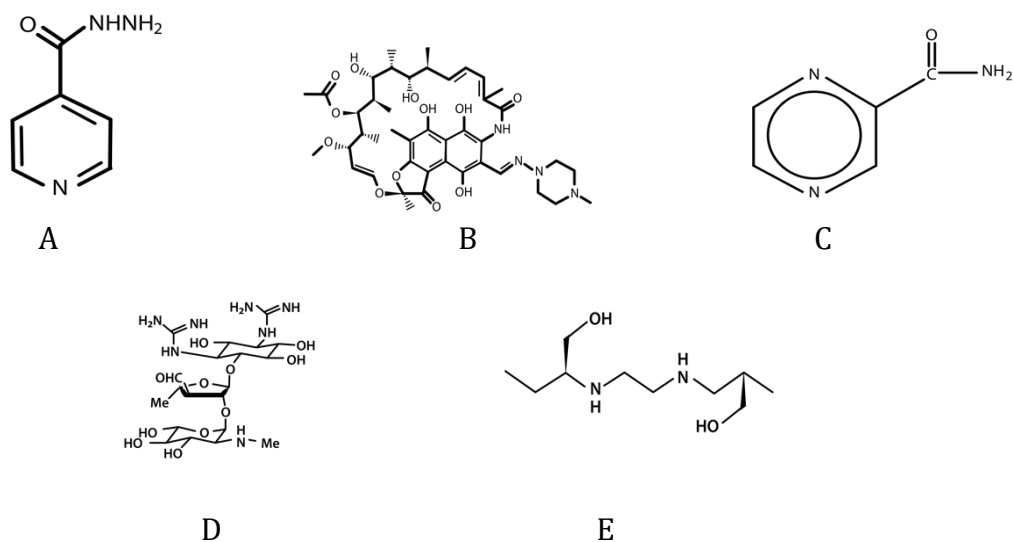


Figure 1. The structure of the antituberculosis drug
A. Isoniazid, B. Rifampicin, C. Pyrazinamide, D. Ethambutol, E. Streptomycin

According to the research to date, it shows resistance to antituberculosis drugs such as rifampicin (RIF), isoniazid (INH), ethambutol (ETB), pyrazinamide, and streptomycin (STR), as shown in Figure 2. These data show that rifampicin resistance is the highest compared to other anti-TB drugs, with a resistance percentage of 80%, while other antituberculosis drugs were 66.7% resistant to isoniazid, 78.7% resistant to pyrazinamide, 65.9% resistant to streptomycin, and 65.9% resistant to ethambutol (Asif *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2017; Tam *et al.*, 2017; Shrestha *et al.*, 2020). Rifampicin, the drug with the greatest resistance, is a serious problem at the global

level because there are about 558,000 new cases of rifampin-resistant TB worldwide (WHO, 2013).

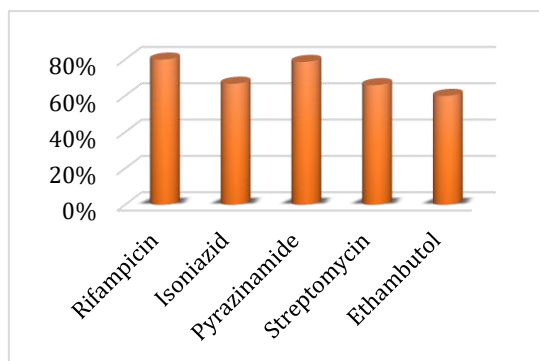


Figure 2. Percentage of resistance to anti-tuberculosis drugs

Resistance is also reported when antituberculosis drugs are given in combination, also known as MDR. The combination of antituberculosis drugs that are most potentially resistant when taken together are rifampicin and isoniazid, but resistance has also been reported with other combinations of first-line antituberculosis drugs (Figure 3) (Kemenkes RI, 2021). Among cases of RR TB (rifampicin resistance) worldwide, as many as 82% are cases of MDR TB. WHO estimates that there are 23,000 MDR/RR cases in Indonesia (WHO, 2013; Kemenkes RI, 2021).

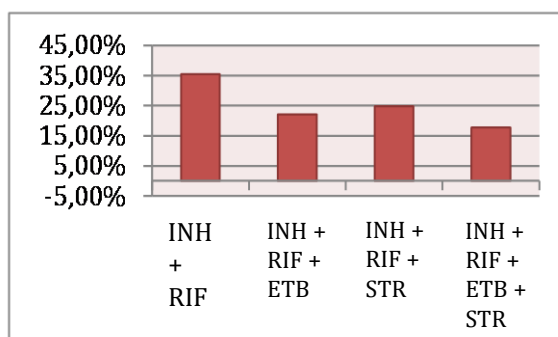


Figure 3. Percentage of MDR-TB against *Mycobacterium tuberculosis*

MDR-TB resistance data using 70 samples was reported by Nikmawati *et al.* (2018). The data shows that the percentage of INH and rifampicin is higher than that of other MDR-TB. This shows that treatment of MDR-TB cases needs to be considered, especially with rifampicin and isoniazid, so that there is no failure in therapy that can cause death (Nikmawati *et al.*, 2018). So far, no effective procedure for dealing with this resistance has been found. Clinicians still have difficulty determining therapeutic regimens for patients in the absence of antibiotics that can

overcome the problem of resistance (Bhatia & Narain, 2010). To be able to overcome antibiotic resistance, other solutions are needed that can be effective as alternatives to using plants that have the potential to treat tuberculosis.

3. Compounds that have potential as anti-tuberculosis

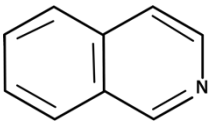
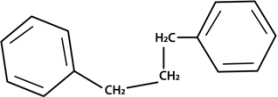
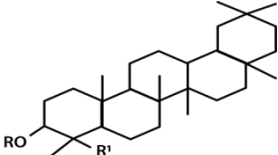
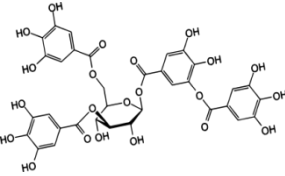
There are some mechanisms that are exposed as newly developed anti-tuberculosis drugs, including targeting DNA replication and protein synthesis, cell wall biosynthesis, energy metabolism, and proteolysis (Mittal *et al.*, 2023). Sutezolid, as one example of a drug that acts as a DNA replication and protein synthesis inhibitor, is now in phase II drug development (Tenero *et al.*, 2019). Meanwhile, some drugs are still in preclinical development, such as Capuramycin (SQ641), which acts as a peptidoglycan biosynthesis inhibitor, and TBAJ-587 (2nd generation diaryquinoline), which can inhibit ATP synthase (Tran *et al.*, 2017; TB Alliance, 2023). Some of the newly developed drugs are isolated from natural products; one example is cyclomarin A, which acts as a proteolysis inhibitor (Li *et al.*, 2010). Besides that, several compounds have also been reported to have anti-tuberculosis activity and can be seen in Table 1.

Alkaloids are natural chemical compounds that contain nitrogen atoms. Alkaloids are produced by a wide variety of organisms, including fungi, bacteria, plants, and animals, and are part of a group of natural products also called secondary metabolites (Khakia, 2012). Alkaloids stop deprenyl phosphoryl- β -D-ribose-2 oxidase from doing its job. This enzyme makes the cell wall of arabinogalactan *Mycobacterium tuberculosis* (Tiwari *et al.*, 2013). Alkaloids also have a role in inhibiting the mycolic acid cyclopropane synthase enzyme and the ketoacyl-ACP KasA synthase enzyme, which can cause death in *Mycobacterium tuberculosis* (Rollando, 2017). In addition, alkaloids can inhibit the cleavage of 32-single-stranded DNA in *Mycobacterium tuberculosis* (García *et al.*, 2018). Plants that contain alkaloids include suruhan (*Peperomia pellucida*), Javanese chili (*Piper chaba*), and *Ziziphus mauritiana* (Panseeta *et al.*, 2011; Mishra *et al.*, 2017).

Flavonoids consist of a large group of polyphenolic compounds that have a benzo- γ -pyron structure and are present in plants (Kumar & Pandey, 2007). The enzyme fatty acid synthase II (FAS II) is released by flavonoids, which stops the growth of *Mycobacterium tuberculosis* (Idris *et al.*, 2016). There are several plants and also microbiologists that contain

flavonoid compounds, including Suruhan plants (*Peperomia pellucida*), *Erythrina schliebenii*, and *Cnidioscolus chayamansa* (Angelina *et al.*, 2015; Nyandoro *et al.*, 2017; Pérez-González *et al.*, 2017).

Table 1. The mechanism for several compounds

No	Compound group	Mechanism	Basic structure	Reference
1	Alkaloid	Inhibits decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2' oxidase Inhibits mycolic acid cyclopropane synthase and -ketoacyl-ACP KasA synthase enzymes Inhibits cleavage of 32-single-stranded DNA		(Tiwari <i>et al.</i> , 2013; Rollando, 2017; García <i>et al.</i> , 2018)
2.	Flavonoid	Inhibits mycobacterial fatty acid synthase II (FAS-II)		(Idris <i>et al.</i> , 2016)
3.	Triterpenoid	Penetrates the cell membrane and changes its composition, thereby affecting the fluidity or plasticity of the membrane and affecting the signaling by many ligands. Activation of intracellular killing cascades in host cells during tuberculosis bacterial infection. In addition, the anti-tuberculosis effect also appears with an increase in the main pre-inflammatory cytokines, namely INF- γ and TNF α .		(López-García <i>et al.</i> , 2015; Netala <i>et al.</i> , 2015)
4	Tannin	Inhibits the DNA-topoisomerase enzyme, resulting in the inhibition of the replication process of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> bacteria Makes imperfect formation of cell walls by targeting cell wall polypeptides so that this causes bacterial cells to become lysed due to osmotic or physical pressure so that bacterial cells will die		(Chung <i>et al.</i> , 1998)

Tannins are phenolic compounds that can react, and agglomerate proteins or other compounds containing amino acids and alkaloids and give a bitter and astringent taste. Tannins, which are divided into two groups, namely hydrolyzed and condensed tannins, can act as an antibacterial by precipitating proteins in *Mycobacterium tuberculosis* bacteria. Tannins are found in many types of plants. This compound has the function of protecting plants from predation by pests and herbivores (Julianto, 2019). Plants that contain tannins include starfruit leaves (*Averrhoa bilimbi* L.), which are known to have a Flavan-3,6,7,4',5'-pentaol structure, and

suruhan plants (*Peperomia pellucida* L.) with the ellagitannin group of tannins, which are known to have potential as anti-tuberculosis (Fri & Rantelino, 2018; Hidjrawan, 2018).

4. Conclusion

According to the previous description, it is proven that the suruhan plants contain four compounds that play a role in the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis*, which include alkaloids, flavonoids, tannins, and triterpenoids. Therefore, suruhan plants have enormous potential as an alternative to MDR TB, although not much research has been done in this field. It is very promising for further research as an alternative to MDR-TB.

Acknowledgements

This review was funded by the Directorate General of Higher Education, Ministry of Education, and Culture of the Republic of Indonesia through the Student Creativity Program.

References

- Angelina M., Amelia P., Irsyad M., Meilawati L., & Hanafi M. (2015). Karakterisasi Ekstrak Etanol Herba Katumpangan Air (*Peperomia pellucida* L . Kunth) (Characterization of Ethanol Extract from Katumpangan Air Herbs (Peperomia). *Universitas Islam Negeri Jakarta*, 6(2), 53–61.
- Asif S. A. Bin, Khan S. B., & Asiri A. M. (2014). Efficient Solar Photocatalyst Based On Cobalt Oxide/Iron Oxide Composite Nanofibers For The Detoxification of Organic Pollutants. *Nanoscale Research Letters*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-510>
- Bhatia R. & Narain J. P. (2010). The Growing Challenge of Antimicrobial Resistance In The South-East Asia Region - Are We Losing The Battle?. *Indian Journal of Medical Research*, 132(11), 482–486. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.73313>.
- Chung KT, Wong TY, Wei CI, Huang YW, & Lin Y. (1998). Tannins and Human Health: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 38(6), 421–464. <https://doi.org/10.1080/10408699891274273>.
- Dheda K., Barry C. E. & Maartens G. (2016). Tuberculosis. *The Lancet*, 387(10024), 1211–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8).
- Falzon D, Mirzayev F, Wares F, Baena IG, Zignol M, Linh N, Weyer K, Jaramillo E, Floyd K, & Raviglione M. (2015). Multidrug-Resistant Tuberculosis Around The World: What Progress Has Been Made?. *European Respiratory Journal*, 45(1), 150–160. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101814>.
- Fri R. & Rantelino V. (2018). Bunga Rampai Saintika. *Fk Uki*, 7, 51–52.
- García MT, Carreño D, Tirado-Vélez JM, Ferrándiz MJ, Rodrigues L, Gracia B, Amblar M, Ainsa JA, & de la Campa AG. (2018). Boldine-derived Alkaloids Inhibit The Activity of DNA Topoisomerase I and Growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01659>.
- Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell M, Loeb M, Newhouse R, Dembry L, Braun

- B, Perencevich EN, Hall KK, Morgan DJ; Benefits of Universal Glove and Gown (BUGG) Investigators; Shahryar SK, Price CS, Gadbaw JJ, Drees M, Kett DH, Muñoz-Price LS, Jacob JT, Herwaldt LA, Sulis CA, Yokoe DS, Maragakis L, Lissauer ME, Zervos MJ, Warren DK, Carver RL, Anderson DJ, Calfee DP, Bowling JE, & Safdar N. (2014). Universal Glove and Gown Use and Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria in the ICU, *Survey of Anesthesiology*, 58(4), 158–159. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277815>.
- Hidjrawan, Yusi. (2018). Identifikasi Senyawa Tanin Pada Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*). *Jurusan Teknik Industri*, 4(2), 78–82.
- Hu Y, Wu X, Luo J, Fu Y, Zhao L, Ma Y, Li Y, Liang Q, Shang Y, & Huang H. (2017). Detection of Pyrazinamide Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Using Nicotinamide As A Surrogate. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 835–838. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.028>.
- Idris O., Olatunji B. & Madufor P. (2016). In vitro Antibacterial Activity of the Extracts of *Peperomia pellucida* (L). *British Microbiology Research Journal*, 11(4), 1–7. <https://doi.org/10.9734/bmrj/2016/21421>.
- Julianto T. S. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*, *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Kaczmarek B. (2020). Tannic Acid With Antiviral and antibacterial Activity As A Promising Component of Biomaterials-A Minireview. *Materials*, 13(14). <https://doi.org/10.3390/ma13143224>.
- Kemkes RI. (2014). Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis-Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, (Pengendalian Tuberkulosis), 200.
- Kemkes RI. (2021). *TB MDR*. diakses di <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/informasi/teknis/tb-mdr/> (pada: 17 February 2022).
- Khakia T. I. (2012). *Alkaloids and Alkaloids Plants*. Turkey: Adana University Industry Joint Research Center.
- Kumar S. & Pandey A. K. (2007). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Farmaceutski Vestnik*, 58(4), 145–148. <https://doi.org/10.2307/j.ctt1w0ddx8.35>.
- Li DH, Chung YS, Gloyd M, Joseph E, Ghirlando R, Wright GD, Cheng YQ, Maurizi MR, Guarné A, & Ortega J. (2010). Acyldepsipeptide Antibiotics Induce The Formation of A Structured Axial Channel In ClpP: A Model For The ClpX/ClpA-bound State of ClpP. *Chemistry and Biology*, 17(9), 959–969. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.07.008>.
- López-García S, Castañeda-Sánchez JI, Jiménez-Arellanes A, Domínguez-López L, Castro-Mussot ME, Hernández-Sánchez J, & Luna-Herrera J. (2015). Macrophage Activation By Ursolic and Oleanolic Acids During Mycobacterial Infection. *Molecules*, 20(8), 14348–14364. <https://doi.org/10.3390/molecules200814348>.
- Mason T, Trochez C, Thomas R, Babar M, Hesso I, & Kayyali R. (2018). Knowledge and Awareness of The General Public and Perception of Pharmacists About Antibiotic Resistance. *BMC Public Health*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5614-3>.
- Mishra SK, Tripathi G, Kishore N, Singh RK, Singh A, & Tiwari VK. (2017). Drug Development Against Tuberculosis: Impact of Alkaloids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 137, 504–544. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.005>.
- Mittal G, Bisht M, Pai VS, & Handu S. (2023). The Cost-Effectiveness of and Adherence to Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD) Therapy in Rheumatoid Arthritis

- Patients in a Tertiary Care Teaching Hospital in Uttarakhand, India. *Cureus*, 15(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.34664>.
- Netala, V. R., Ghosh, S. B., Bobbu, P., Anitha, D., Tartte, V. (2015). Triterpenoid Saponins: A Review On Biosynthesis, Applications and Mechanism of Their Action. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 24–28.
- Nikmawati A., Windarwati W. & Hardjoeno, H. (2018). Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* Terhadap Obat Anti Tuberkulosis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 12(2), 58. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v12i2.843>.
- Nyandoro SS, Munissi JJ, Kombo M, Mgina CA, Pan F, Gruhonjic A, Fitzpatrick P, Lu Y, Wang B, Rissanen K, & Erdélyi M. (2017). Flavonoids from *Erythrina schliebenii*. *Journal of Natural Products*, 80(2), 377–383. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00839>.
- Okoh SO, Iweriebor BC, Okoh OO, & Okoh AI. (2017). Bioactive Constituents, Radical Scavenging, and Antibacterial Properties of the Leaves and Stem Essential Oils from *Peperomia pellucida* (L.) Kunth. *Pharmacognosy Magazine*, 13(3), 392–400. https://doi.org/10.4103/pm.pm_106_17.
- De Oliveira, J. C. S., da Camara, C. A. G., Neves, R. C. S., Botelho, P. S. (2017). Chemical Composition and Acaricidal Activity of Essential Oils From *Peperomia pellucida kunth*. Against *Tetranychus Urticae*. *Revista Virtual de Quimica*, 9(6), 2204–2213. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170130>.
- Oloyede G. & Onocha P. (2011). Phytochemical, Toxicity, Antimicrobial and Antioxidant Screening of Leaf Extracts of *Peperomia pellucida* from Nigeria', *Advances in Environmental Biology*, 5(12), 3700–3709.
- Panseeta P, Lomchoey K, Prabpai S, Kongsaree P, Suksamrarn A, Ruchirawat S, & Suksamrarn S. (2011). Antiplasmodial and Antimycobacterial Cyclopeptide Alkaloids From The Root of *Ziziphus mauritiana*, *Phytochemistry*, 72(9), 909–915. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.03.003>.
- Pérez-González MZ, Gutiérrez-Rebolledo GA, Yépez-Mulia L, Rojas-Tomé IS, Luna-Herrera J, Jiménez-Arellanes MA. (2017). Antiprotozoal, Antimycobacterial, and Anti-Inflammatory Evaluation of *Cnidioscolus chayamansa* (Mc Vaugh) Extract and The Isolated Compounds. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 89, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.021>.
- Rabaan AA, Alhumaid S, Albayat H, Alsaed M, Alofi FS, Al-Howaidi MH, Turkistani SA, Alhajri SM, Alahmed HE, Alzahrani AB, Mashraqi MM, Alwarthan S, Alhajri M, Alshahrani FS, Almuthree SA, Alsubki RA, Abuzaid AA, Alfaresi M, Al Fares MA, & Mutair AA. (2022). Promising Antimycobacterial Activities of Flavonoids against *Mycobacterium* sp. Drug Targets: A Comprehensive Review. *Molecules*, 27(16), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules27165335>.
- Radji M., Kurniati M. & Kiranasari A. (2015). Comparative Antimycobacterial Activity of Some Indonesian Medicinal Plants Against Multi-Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis*, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(1), 019–022. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50104>.
- Rollando. (2017). Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl) acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim β -ketoasil-ACP KasA Sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(2), 45–51.
- Shrestha D, Maharjan B, Thida Oo NA, Isoda N, Nakajima C, & Suzuki Y. (2020). Molecular

- Analysis of Streptomycin-Resistance Associating Genes in *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Nepal. *Tuberculosis*, 125, 101985. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101985>.
- Tam KK, Leung KS, To SW, Siu GK, Lau TC, Shek VC, Tse CW, Wong SS, Ho PL, & Yam WC. (2017). Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance in respiratory specimen using Abbott Realtime MTB detection and RIF/INH resistance assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 89(2), 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.018>.
- TB Alliance. (2023). *Clinical Development and Marketed Products*. diakses di <https://www.tballiance.org/portfolio> (pada: 8 Desember 2023).
- Tenero D, Derimanov G, Carlton A, Tonkyn J, Davies M, Cozens S, Gresham S, Gaudion A, Puri A, Muliaditan M, Rullas-Trincado J, Mendoza-Losana A, Skingsley A, & Barros-Aguirre D. (2019). First-Time-in-Human Study and Prediction of Early Bactericidal Activity for GSK3036656, a Potent Leucyl-tRNA Synthetase Inhibitor for Tuberculosis Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00240-19>.
- Tim Riskesdas. (2019). *Laporan Di Provinsi Yogyakarta Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Tiwari R, Moraski GC, Krchňák V, Miller PA, Colon-Martinez M, Herrero E, Oliver AG, & Miller MJ. (2013). Thiulates Chemically Induce Redox Activation of BTZ043 and Related Potent Nitroaromatic Anti-Tuberculosis Agents. *Journal of the American Chemical Society*, 135(9), 3539–3549. <https://doi.org/10.1021/ja311058q>.
- Tran AT, Watson EE, Pujari V, Conroy T, Dowman LJ, Giltrap AM, Pang A, Wong WR, Linington RG, Mahapatra S, Saunders J, Charman SA, West NP, Bugg TD, Tod J, Dowson CG, Roper DI, Crick DC, Britton WJ, & Payne RJ. (2017). Sansanmycin Natural Product Analogues As Potent and selective Anti-Mycobacterials That Inhibit Lipid I Biosynthesis. *Nature Communications*, 8, 1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms14414>.
- Truong NB, Pham CV, Doan HT, Nguyen HV, Nguyen CM, Nguyen HT, Zhang HJ, Fong HH, Franzblau SG, Soejarto DD, & Chau MV. (2011). Antituberculosis Cycloartane Triterpenoids From *Radermachera boniana*. *Journal of Natural Products*, 74(5), 1318–1322. <https://doi.org/10.1021/np200022b>.
- Wei LS, Wee W, Fu Siong JY, & Syamsumir DF. (2011). Characterization of Anticancer, Antimicrobial, Antioxidant Properties and Chemical Compositions of *Peperomia pellucida* Leaf Extract. *Acta Medica Iranica*, 49(10), 670–674.
- WHO. (2022). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis*, WHO Press.
- WHO. (2013). *Global Tuberculosis Report*. France: World Health Organization.
- Zhao P, Li XJ, Zhang SF, Wang XS, & Liu CY. (2012). Social Behaviour Risk Factors For Drug Resistant Tuberculosis In Mainland China: A Meta-Analysis. *Journal of International Medical Research*, 40(2), 436–445. <https://doi.org/10.1177/147323001204000205>.