

### Review Articles

- Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid** 107-121  
Dwi Arymbhi Sanjaya, Herleeyana Meriyani, RR. Asih Juanita, Nyoman Budiarta Siada
- Penggunaan Antivirus Remdesivir untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur** 179-188  
Nyoman Budiarta Siada, Rr Asih Juanita, Dwi Arymbhi Sanjaya, Herleeyana Meriyani, Triska Ananda Rahayu
- Modifications and Pharmaceutical Applications of Glucomannan as Novel Pharmaceutical Excipient in Indonesia: Review Article** 189-206  
Nuur Aanisah, Yoga Windhu Wardhana, Anis Yohana Chaerunisa

### Original Research Articles

- Empirical Test of Pharmacy Staff-Patient Relationship Quality Model in Public Health Center: Structural Equation Modeling-Partial Least Square Approach** 122-131  
Mia Annida Amalia, Prasojo Pribadi, Widarika Santi Hapsari
- Pengkajian Terapi COVID-19 Pada Pasien Rawat Inap Komorbid Hipertensi Terhadap Derajat Keparahan Penyakit di RSJPD Harapan Kita** 132-148  
Adin Hakim Kurniawan, Nanda Puspita, Tri Indriyani Meitinawati, Lestiani Lestiani
- Analisis Kualitatif Mengenai Peran dan Perilaku Apoteker di Apotek Terkait Penggunaan Telefarmasi Selama Pandemi COVID-19** 149-161  
Anisa Dwi Sasanti, Laksmi Maharani, Nia Kurnia Sholihat, Tunggul Adi Purwonugroho, Ika Mustikaningtiyas, Dewi Latifatul Ilma
- Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Petroleum Eter Umbi Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) pada Mencit Balb/c yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B** 162-178  
Tanti Azizah Sujono, Arief Nurrochmad, Endang Lukitaningsih, Agung Endro Nugroho
- Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) terhadap Struktur dan Morfometri Ren Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.)** 207-222  
Kasiyati Kasiyati, Siti Nabela, Agung Janika Sitaswi
- Analisis Tingkat Pengetahuan dan Sikap Apoteker terhadap Obat Generik di Wilayah Kabupaten Banyumas** 223-237  
Nur Fauzi Selifani, Hening Pratiwi, Ika Mustikaningtiyas
- Mitragyna speciosa*: Opioid Addiction Treatment and Risk of Use** 238-256  
Azka Muhammad Rusydan, Endang Lukitaningsih, Nanang Fakhruddin

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.  
Salam sejahtera untuk kita semua,

Puji syukur kepada Tuhan YME atas terbitnya *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* (JPSCR). Jurnal ini diterbitkan oleh Program Studi Farmasi FMIPA UNS, yang diharapkan menjadi media publikasi karya ilmiah terpercaya dan memberikan kontribusi bagi kemajuan khasanah kefarmasian di Indonesia.

Jurnal JPSCR lahir usaha yang sungguh-sungguh dari segenap tim redaksi dan tidak terlepas dari bantuan banyak pihak. Apresiasi dan terima kasih kami sampaikan kepada tim penyunting yang bekerja keras dalam mereview artikel demi artikel dan kepada segenap mitra bestari atas review kepekarannya. Terima kasih juga kami sampaikan kepada para akademisi dan peneliti, yang sudah menjadikan JPSCR sebagai media diseminasi hasil penelitiannya. Antusiasme dari para kontributor yang bersifat nasional tersebut merupakan modal berharga dalam kami menjaga kesinambungan dan pengembangan jurnal ini.

Akhir kata, semoga jurnal JPSCR ini dapat memberikan inspirasi keilmuan untuk lahirnya ide-ide dan temuan-temuan baru yang bermanfaat bagi komunitas ilmiah dan masyarakat secara umum. Kritik dan saran dari semua pihak senantiasa kami harapkan untuk kemajuan jurnal ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surakarta, 15 Juli 2022

Editor JPSCR

# **Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research**

## **DEWAN EDITOR**

### **Ketua Dewan Editor**

Dr. Apt. Dinar Sari C. Wahyuni, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

### **Main Handling Editor**

Dr. rer. Nat.Apt.Saptono Hadi, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Apt. Yeni Farida, M.Sc., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Apt. Syaiful Choiri, M.Pharm.Sci., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

### **Dewan Editor**

- Dr. Apt. Iyan Sopyan, M.Si., Prodi Farmasi, Universitas Padjadjaran, Indonesia
- Dr. Apt. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta, Indonesia
- Dr. Apt. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, S.Si., M.Si., Department of Pharmaceutics, Universitas Gadjah Mada
- Prof. Dr. Apt. Dyah Aryani Perwitasari, M.Si., Ph.D., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan
- Prof. Apt. Dr. Gemini Alam, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Indonesia
- Apt. Peni Indrayudha, PhD., IAI Cabang Surakarta, Indonesia
- Dr. Apt. Ahmad Ainurofiq, M.Si., Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. Apt. Yosef Wijoyo, M.Si., Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Darma
- Apt. Ari Satia Nugraha SF., GDipSc., MSc-res., PhD., Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Indonesia
- Dr. Soerya Dewi Marliyana, S.Si, M.Si, Program Studi Kimia, Universitas Sebelas Maret, Indonesia
- Dr. Apt. Nestri Handayani, S.Si, M.Si, Program Studi Farmasi, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

## DAFTAR ISI

---

<b>Kajian Literatur: Profil Resistensi Salmonella typhi dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid</b>	107-121
Dwi Arymbhi Sanjaya, Herleeyana Meriyani, RR. Asih Juanita, Nyoman Budiarta Siada	
<b>Empirical Test of Pharmacy Staff-Patient Relationship Quality Model in Public Health Center: Structural Equation Modeling-Partial Least Square Approach</b>	122-131
Mia Annida Amalia, Prasojo Pribadi, Widarika Santi Hapsari	
<b>Pengkajian Terapi COVID-19 Pada Pasien Rawat Inap Komorbid Hipertensi Terhadap Derajat Keparahan Penyakit di RSJPD Harapan Kita</b>	132-148
Adin Hakim Kurniawan, Nanda Puspita, Tri Indriyani Meitinawati, Lestiani Lestiani	
<b>Analisis Kualitatif Mengenai Peran dan Perilaku Apoteker di Apotek Terkait Penggunaan Telefarmasi Selama Pandemi COVID-19</b>	149-161
Anisa Dwi Sasanti, Laksmi Maharani, Nia Kurnia Sholihat, Tunggul Adi Purwonugroho, Ika Mustikaningtias, Dewi Latifatul Ilma	
<b>Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Petroleum Eter Umbi Bengkoang (Pachyrhizus erosus) pada Mencit Balb/c yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B</b>	162-178
Tanti Azizah Sujono, Arief Nurrochmad, Endang Lukitaningsih, Agung Endro Nugroho	
<b>Penggunaan Antivirus Remdesivir untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur</b>	179-188
Nyoman Budiarta Siada, Rr Asih Juanita, Dwi Arymbhi Sanjaya, Herleeyana Meriyani, Triska Ananda Rahayu	
<b>Modifications and Pharmaceutical Applications of Glucomannan as Novel Pharmaceutical Excipient in Indonesia: Review Article</b>	189-206
Nuur Aanisah, Yoga Windhu Wardhana, Anis Yohana Chaerunisa	
<b>Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Fenugreek (Trigonella foenum-graecum L.) terhadap Struktur dan Morfometri Ren Tikus Putih (Rattus norvegicus L.)</b>	207-222
Kasiyati Kasiyati, Siti Nabela, Agung Janika Sitasiwi	
<b>Analisis Tingkat Pengetahuan dan Sikap Apoteker terhadap Obat Generik di Wilayah Kabupaten Banyumas</b>	223-237
Nur Fauzi Selifani, Hening Pratiwi, Ika Mustikaningtias	
<b>Mitragyna speciosa: Opioid Addiction Treatment and Risk of Use</b>	238-256
Azka Muhammad Rusydan, Endang Lukitaningsih, Nanang Fakhrudin	

---

## **Kajian Literatur: Profil Resistensi *Salmonella typhi* dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid**

**Dwi Arymbhi Sanjaya\*, Herleeyana Meriyani, RR. Asih Juanita dan Nyoman Budiarta Siada**

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja Nomor 11A, Denpasar, Bali, Indonesia, 80236.

\*email korespondensi: [arymbhi@unmas.ac.id](mailto:arymbhi@unmas.ac.id)

*Received 20 November 2021, Accepted 26 March 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yaitu *Salmonella typhi*. Munculnya *multidrug-resistant Salmonella typhi* (MDRST) dan *extensively drug-resistant* (XDR) *Salmonella typhi* menjadi ancaman baru dalam keberhasilan terapi demam tifoid. Efektivitas terapi pada demam tifoid memerlukan kajian tentang profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik yang diamati dari *minimum inhibitory concentration* (MIC) dan mutasi genetika, sehingga dapat dilakukan pemilihan antibiotik yang tepat pada demam tifoid dengan MDR dan XDR *Salmonella typhi*. Kajian literatur ini mengumpulkan dan menelaah informasi yang diperoleh dari hasil-hasil penelitian dari berbagai artikel internasional tentang resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik pada demam tifoid. Pencarian artikel menggunakan *database PubMed, PlosOne, dan ScienceDirect* sejak tahun 2011 hingga September 2021. Artikel yang diperoleh dari 192 artikel, terdapat delapan (8) artikel yang relevan, yang mana diketahui bahwa isolat *Salmonella thypi* resisten terhadap Ampisilin, Amoksisilin, kombinasi Amoksisilin-Asam Klavulanat, Kloramfenikol, Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Asam Nalidiksat, Trimetoprim, dan kombinasi Trimetoprim-Sulfametoksazol yang diamati pada MIC<sub>90</sub>. Nilai MIC akan berdampak pada penentuan dosis yang efektif untuk mencapai konsentrasi terapeutik sehingga dapat mempengaruhi indeks farmakokinetik dan farmakodinamik. Gen yang bertanggung jawab terhadap MDRST dan XDR *Salmonella typhi* yaitu: *bla*<sub>TEM-1</sub>, *catA*, *dhfr1b*, *sul1*, *sul2*, *class 1 integron*, *gyrA* dan *gyrB*, serta *parC*. Azitromisin dan Seftriakson menjadi pilihan terapi utama untuk terapi empiris pada demam tifoid. Adanya nilai MIC dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik dapat digunakan untuk menginterpretasikan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik, yang dapat digunakan sebagai salah satu rujukan dalam menyusun kebijakan penggunaan antibiotik.

**Kata kunci:** demam tifoid; farmakokinetik; farmakodinamik; gen; MIC; *Salmonella typhi*

**Abstract. *Salmonella typhi* Resistance Pattern and Antibiotic Treatment for Typhoid Fever: A Narrative Review.** Typhoid fever is an infectious disease caused by Gram-negative bacteria, *Salmonella typhi*. The emergence of MDRST and XDR *Salmonella typhi* have been reported and is a threat to the global control of enteric fever. Knowledge on antibiotic resistance profile of *Salmonella typhi* based on MIC is important for predicting the best treatment choices for enteric fever. This article was a narrative review of antibiotic resistance profile of *Salmonella typhi* and the selection of antibiotics that susceptible to treat typhoid fever. Literature searches were done on several databases such as PubMed, PlosOne, and ScienceDirect within a time limit from 2011 to September 2021. Eight journals were relevant for the review from 192 identified in the search, which stated that *Salmonella typhi* have become resistant to Ampicillin, Amoxicillin, combination of Amoxicillin and Clavulanic Acid,

Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Nalidixic Acid, Trimethoprim, and combination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim that antibiotic resistance was identified use MIC<sub>90</sub>. MIC has a significant impact on the choice of a therapeutic strategy and will have a positive effect on the pharmacokinetic/pharmacodynamic index. MDRST and XDR *Salmonella typhi* frequently associated with mutations in the genes, such as: *bla*<sub>TEM-1</sub>, *catA*, *dhfr1b*, *sul1*, *sul2*, *class 1 integron*, *gyrA* and *gyrB*, and *parC*. Azithromycin and Ceftriaxone are the main therapeutic options for empiric therapy of typhoid fever. MIC values and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters can be used to interpret the antibiotic sensitivity profile, which can be used as a reference in formulation of antibiotic use policies.

**Keywords:** enteric fever; pharmacokinetic; pharmacodynamic; genes; MIC; *Salmonella typhi*

## 1. Pendahuluan

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif yaitu *Salmonella typhi*, yang secara signifikan dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas di negara-negara berkembang (Thompson *et al.*, 2017; Yasin *et al.*, 2018). Demam tifoid biasanya terjadi akibat konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi oleh feses yang mengandung bakteri tersebut, dengan gejala utama infeksi adalah demam tinggi disertai mual, sakit perut, dan buang air besar yang tidak normal (Crump *et al.*, 2015; Gibani *et al.*, 2018).

World Health Organization (WHO) memperkirakan terdapat sekitar 17 juta kematian terjadi tiap tahun akibat demam tifoid. Asia menempati urutan tertinggi pada kasus tifoid, dan terdapat 13 juta kasus terjadi tiap tahunnya. Data survei yang diseminarkan pada tahun 2015, memperkirakan terjadi 81,7 kasus per 100.000 orang yang menderita demam tifoid sepanjang tahun (Wain *et al.*, 2015). Kasus tifoid diderita oleh anak-anak sebesar 91% berusia 3-19 tahun dengan angka kematian 20.000 pertahunnya (Gibani *et al.*, 2018; Jamilah *et al.*, 2020; Rahmasari & Lestari, 2018; Yasin *et al.*, 2018).

Penatalaksanaan demam tifoid yang utama adalah pemberian antibiotik yang dapat mengurangi angka kematian. Penatalaksanaan demam tifoid di Indonesia mengacu pada Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid, yang mana pilihan antibiotik untuk demam tifoid adalah Kloramfenikol, Seftriakson, Ampisilin, Amoksisilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Siprofloksasin, Ofloksasin, Pefloksasin, Fleroksasin, Sefiksim, atau Tiamfenikol (Kemenkes R.I., 2006). Pemilihan antibiotik tersebut bergantung pada sensitivitas isolat *Salmonella typhi* pada daerah setempat (Adil & Kundarto, 2019). Penatalaksanaan demam tifoid yang berhasil dengan menggunakan antibiotik menjadi semakin sulit tercapai akibat adanya resistensi bakteri terhadap antibiotik. Strain *Salmonella typhi* yang resisten terhadap beberapa antibiotik menjadi ancaman baru dalam keberhasilan terapi demam tifoid. Resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik dapat berdampak pada perburukan kondisi klinis pasien yang berkepanjangan, terjadinya pembesaran limfa dan hati, serta peningkatan angka mortalitas. (Andrews *et al.*,



2018; Dewi & Farida, 2018; Eng *et al.*, 2015; Hassing *et al.*, 2013; Kaushik *et al.*, 2014; Klemm *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2015)

Jenis resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik yang dapat menyebabkan kondisi emergensi, yakni multidrug-resistant *Salmonella typhi* (MDRST) dan extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi*. Multidrug-resistant *Salmonella typhi* (MDRST) merupakan suatu kondisi resistensi *Salmonella typhi* terhadap tiga antibiotik lini pertama yang digunakan untuk penatalaksanaan demam tifoid, yaitu Ampisilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, dan Kloramfenikol. Extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi* merupakan suatu kondisi resistensi *Salmonella typhi* terhadap Ampisilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Kloramfenikol, antibiotik golongan fluorokuinolon, serta antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga (Akram *et al.*, 2020; WHO, 2019).

Penelitian yang dilakukan di Indonesia pada tahun 2020, yang memeriksa 27 isolat *Salmonella typhi* untuk mengetahui MDR secara fenotipik diperoleh data bahwa 3,7% dari isolat tersebut mengarah pada MDR (Jamilah *et al.*, 2020). Kasus demam tifoid dengan XDR *Salmonella typhi* pertama kali dilaporkan di Pakistan pada tahun 2016, yang mana terjadi 5274 kasus demam tifoid dengan XDR *Salmonella typhi* sejak tahun 2016-2018 dari total 8.188 kasus demam tifoid yang dilaporkan (Akram *et al.*, 2020). Adanya kondisi MDRST dan XDR *Salmonella typhi* menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas semakin meningkat pada kasus demam tifoid akibat adanya kekambuhan maupun kegagalan terapi (Akram *et al.*, 2020). Kegagalan terapi antibiotik pada kasus demam tifoid akan menyebabkan komplikasi berupa perforasi pada saluran pencernaan yang dapat menyebabkan mortalitas (Saragih & Purba, 2018).

Multidrug-resistant *Salmonella typhi* (MDRST) dan extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella typhi* terjadi akibat adanya mutasi genetika yang menyebabkan terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik (Dutta *et al.*, 2014). Hingga saat ini, tidak tersedia cukup data dan informasi yang komprehensif terkait profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik dengan mengamati konsentrasi daya hambat minimum/minimum inhibitory concentration (MIC) dan mutasi genetika yang berpengaruh terhadap resistensi. Efektivitas terapi pada demam tifoid dapat dicapai dengan melakukan kajian tentang profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik sehingga dapat dilakukan pemilihan antibiotik yang tepat pada demam tifoid dengan MDR dan XDR *Salmonella typhi*. Kajian ini akan dilakukan dengan menggunakan metode kajian literatur untuk memperoleh keterbaruan informasi terkait profil resistensi *Salmonella typhi*, yang akan memberikan gambaran tentang pemilihan antibiotik yang sensitif

sehingga dapat digunakan sebagai salah satu acuan dalam menyusun pedoman terapi pada demam tifoid dengan MDR dan XDR *Salmonella typhi*.

## 2. Metode

Kajian literatur ini mengumpulkan dan menelaah informasi yang diperoleh dari hasil-hasil penelitian dari berbagai artikel internasional tentang resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik pada demam tifoid. Pencarian artikel untuk kajian literatur ini menggunakan database PubMed, PlosOne, dan ScienceDirect dengan batasan tahun publikasi, yakni sejak tahun 2011 hingga September 2021.

Pencarian artikel pada database Pubmed menggunakan Medical Subject Headings (MeSH) search term yang kemudian disusun menggunakan Boolean Logic. Pencarian pada database PubMed menggunakan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) dan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]). Pada PlosOne menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic), dan pada ScienceDirect menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic).

Artikel yang terpilih merupakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi, yakni artikel yang sesuai dengan kata kunci yang telah disusun, memberikan informasi tentang MIC *Salmonella typhi* terhadap antibiotik, serta informasi tentang genetika *Salmonella typhi* yang berpengaruh terhadap resistensi. Artikel dalam bentuk review, survei, dan laporan kasus, tidak berbahasa Inggris, serta tidak memiliki Digital Object Identifier (DOI) tidak disertakan dalam kajian ini.

## 3. Hasil dan Pembahasan

Proses pencarian artikel dilakukan pada database PubMed, PlosOne, dan ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci yang dihubungkan dengan Boolean Logic menghasilkan 192 artikel. Sebanyak 26 artikel dari 192 artikel yang memiliki open access. Pencarian pada PubMed dengan menggunakan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]) memperoleh enam (6) artikel, sedangkan dengan menggunakan (("Typhoid Fever"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]) memperoleh 14 artikel. Pada PlosOne menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic) mendapatkan 66 artikel, dan pada ScienceDirect menggunakan ("Typhoid Fever" AND "Drug Resistance" AND Antibiotic) mendapatkan 106 artikel. Artikel yang diperoleh dari hasil pencarian, selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan Bahasa, judul, abstrak, DOI, dan pengecekan duplikasi. Setelah dilakukan pemilihan dan sintesis, terdapat delapan (8) artikel yang relevan.



### 3.1. Profil resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik

Hasil sintesis data pada Tabel 1, *Salmonella typhi* resisten terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon yang teramati pada MIC<sub>50</sub>. MIC<sub>50</sub> merupakan konsentrasi daya hambat minimum yang dimiliki oleh antibiotik untuk menghambat pertumbuhan isolat bakteri sebesar 50% dari populasi isolat bakteri. Data MIC<sub>90</sub> pada *Salmonella typhi* menunjukkan adanya isolat *Salmonella typhi* yang resisten terhadap Ampisilin, Amoksisilin, kombinasi Amoksisilin-Asam Klavulanat, Kloramfenikol, Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Asam Nalidiksat, Trimetoprim, dan Kombinasi Trimetoprim-Sulfametoksazol, sedangkan antibiotik golongan Sefalosporin dan Azitromisin masih sensitif untuk mengeradikasi *Salmonella typhi*. MIC<sub>90</sub> merupakan konsentrasi daya hambat minimum yang dimiliki oleh antibiotik untuk menghambat pertumbuhan isolat bakteri sebesar 90% dari populasi isolat bakteri. Sensitivitas bakteri terhadap antibiotik dapat dilakukan dengan membandingkan nilai MIC antibiotik dengan nilai ambang batas MIC yang ditetapkan oleh *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Nilai MIC merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menentukan kemampuan antibiotik sebagai agen bakterisidal. Semakin tinggi nilai MIC hingga melampaui nilai ambang batas MIC, maka semakin besar kemungkinan terjadinya kegagalan terapi (Committee *et al.*, 2015; Crump *et al.*, 2015).

Antibiotik yang memiliki nilai MIC di bawah nilai ambang batas MIC yang telah ditetapkan EUCAST termasuk dalam kategori antibiotik yang dapat direkomendasikan untuk mengeradikasi bakteri. Namun, pada beberapa kasus tertentu seperti infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, kegagalan terapi antibiotik untuk mengeradikasi *Salmonella typhi* dapat disebabkan oleh adanya faktor-faktor farmakokinetik dan farmakodinamik yang mempengaruhi antibiotik dalam tubuh, antara lain volume distribusi, dan kadar albumin. Selain itu, faktor lain yang mempengaruhi kegagalan terapi antibiotik antara lain aktivitas sistem kekebalan tubuh, komponen terapeutik lainnya (nutrisi, transfusi darah, atau obat lain yang mempengaruhi kadar antibiotik di dalam darah), serta mutase genetika dari bakteri. Selain itu, nilai MIC akan berdampak pada penentuan dosis yang efektif untuk mencapai konsentrasi yang terapeutik sehingga dapat mempengaruhi indeks farmakokinetik dan farmakodinamik (Kowalska-krochmal & Dudek-wicher, 2021).

**Tabel 1.** Data MIC antibiotik terhadap *Salmonella typhi*. Keterangan: <sup>1)</sup>Berdasarkan EUCAST, antibiotik tersebut tidak memiliki nilai ambang batas untuk MIC; <sup>2)</sup>Antibiotik tersebut tidak terdapat dalam EUCAST; <sup>3)</sup>Berdasarkan EUCAST, Azitromisin dapat digunakan dalam pengobatan infeksi *Salmonella typhi*; NA: Berdasarkan EUCAST, dapat MIC tidak dapat diterapkan; \*Resistensi; \*\*Sensitif.

Jenis Antibiotik	Nilai Ambang Batas MIC	MIC Antibiotik		Referensi
		MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	
<b>Golongan Penisilin Spektrum Luas</b>				
Ampisilin	R>8	0,5	≥256	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,75	0,85	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
Amoksisilin	R>8	0,75	≥256	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,5	1	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Amoksisilin-Asam Klavulanat	R>8	0,5	32	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
<b>Golongan Tiamfenikol</b>				
Kloramfenikol	R>8	2	≥256	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		4	12	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		4	6	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		4	8	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
<b>Golongan Tetrasiklin</b>				
Tetrasiklin <sup>1)</sup>	-	1,5	3	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		1	2	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
<b>Golongan Fluorokuinolon</b>				
Siprofloksasin	R>0,06	0,38*	≥32	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		12*		
		16*		
		0,008*		
		0,008*		
		0,015*		
		0,032*		
		0,008*		
		0,008*		(García-Fernández <i>et al.</i> , 2015)
		0,015*		
		0,032*		
		0,125*		
		0,19*		
		0,25*		
		0,38*		
		0,38*	>32	(Arjyal <i>et al.</i> , 2016)
		0,38*	>32	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,19*	0,38	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		0,25*	0,38	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
			0,016	(Lee <i>et al.</i> , 2013)
	0,016			
	0,016			
	0,016			
	>32			
	>32			
Ofloksasin	R>0,5	0,75*	24	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,5	>32	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,25*	0,38	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		0,38*	0,50	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)

**Tabel 1.** Data MIC antibiotik terhadap *Salmonella typhi*. Keterangan: <sup>1)</sup>Berdasarkan EUCAST, antibiotik tersebut tidak memiliki nilai ambang batas untuk MIC; <sup>2)</sup>Antibiotik tersebut tidak terdapat dalam EUCAST; <sup>3)</sup>Berdasarkan EUCAST, Azitromisin dapat digunakan dalam pengobatan infeksi *Salmonella typhi*; NA: Berdasarkan EUCAST, dapat MIC tidak dapat diterapkan; \*Resistensi; \*\*Sensitif. (Tabel lanjutan)

Jenis Antibiotik	Nilai Ambang Batas MIC	MIC Antibiotik		Referensi
		MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)	
Levofloksasin	R>1	0,25*	4	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Gatifloksasin <sup>2)</sup>		0,19		(Holt <i>et al.</i> , 2011a)
		0,13	2	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,125	2	(Arjyal <i>et al.</i> , 2016)
		0,09	0,12	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		0,12	0,19	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Asam Nalidiksate	NA	≥256	≥256	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		28		(Holt <i>et al.</i> , 2011a)
		>256	>256	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		>256	>256	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		>256	>256	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Golongan Sefalosporin				
Seftriakson	R>2	0,064	0,125**	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,09	0,19**	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
		0,094	0,190**	(Arjyal <i>et al.</i> , 2016)
		0,12	0,19**	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Seftazidim	R>4	0,19	0,38**	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Sefotaksim	R>2	0,064	0,094**	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
Golongan Makrolida				
Azitromisin <sup>3)</sup>		8	12	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		3	4	(Koirala <i>et al.</i> , 2013)
		6	12	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)
Golongan Trimetoprim dan Kombinasi Sulfametoksazol				
Trimetoprim	R>4	0,05	32	(Thanh <i>et al.</i> , 2016)
Trimetoprim-Sulfametoksazol	R>4	0,023	≥32	(Dutta <i>et al.</i> , 2014)
		0,03	0,06	(Arjyal <i>et al.</i> , 2011)

Hubungan antara MIC dan farmakoniketik ditentukan oleh indeks farmakokinetik/farmakodinamik. Efektivitas klinis dari antibiotik bergantung pada nilai MIC, waktu (T), konsentrasi maksimum ( $C_{max}$ ), dan *Area under the Curve* (AUC). Efektivitas klinis pada antibiotik yang bersifat *time dependent* (Ampisilin, Amoksisilin, Amoksisilin-Klavulanat, Seftriakson, Seftazidim, dan Sefotaksim), diamati dengan membandingkan nilai T dan MIC. Jika parameter T lebih besar dari MIC hingga mencapai 100%, maka antibiotik tersebut memiliki efektivitas klinis yang baik. Antibiotik yang bersifat *concentration dependent* (Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin, Gatifloksasin, Asam Nalidiksate, Azitromisin, Trimetoprim, dan Trimethoprim-Sulfametoksazol), efektivitas klinis diamati dengan membandingkan nilai  $C_{max}$  dan MIC, yang mana antibiotik dengan  $C_{max}/MIC \geq 8$  memiliki efektivitas klinis yang baik. Antibiotik yang bersifat *time* dan *concentration dependent* (Kloramfenikol dan Tetrasiklin), efektivitas klinis diamati dengan membandingkan nilai AUC

dan MIC, yang mana efektivitas klinis dari antibiotik diamati pada konsentrasi total obat yang dicapai selama 24 jam (Kowalska-krochmal & Dudek-wicher, 2021; Simner & Miller, 2020). Adanya nilai MIC dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik dapat digunakan untuk menginterpretasikan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik, dapat digunakan sebagai salah satu rujukan untuk menyusun kebijakan penggunaan antibiotik.

### 3.2. Faktor genetika yang mempengaruhi resistensi *Salmonella typhi*

Terapi farmakologi dalam penanganan demam tifoid adalah penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik sebagai inisiasi dini pada demam tifoid terbukti dapat mengurangi komplikasi dan angka mortalitas. Pemberian antibiotik yang tidak rasional akan menyebabkan terjadinya resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik bahkan hingga terjadi *multidrug resistant*. Sejak tahun 1948, Kloramfenikol digunakan sebagai terapi lini pertama pada demam tifoid. Kloramfenikol mampu menghambat enzim peptidiltransferase, yakni enzim yang berperan dalam proses sintesis protein bakteri untuk membentuk ikatan-ikatan peptida. Hambatan pada enzim tersebut akan menghambat sintesis protein pada mitokondria bakteri sehingga mengakibatkan terjadinya supresi respirasi pada mitokondria dan terjadi proliferasi sel. Penggunaan Kloramfenikol yang terus meningkat dan tidak rasional menyebabkan terjadinya resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol yang mengakibatkan terjadinya kegagalan terapi (Andrews *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2015).

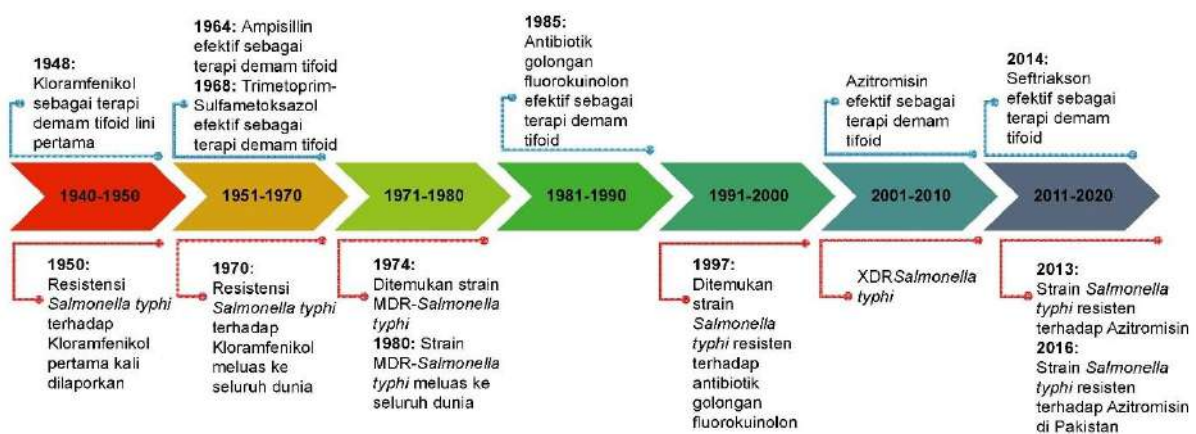
Kejadian resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol telah dilaporkan pada tahun 1950, namun resistensi yang terjadi masih sangat jarang ditemukan sehingga Kloramfenikol masih menjadi terapi utama hingga dua dekade berikutnya. Pada tahun 1970, resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol telah dilaporkan diseluruh dunia sehingga Ampisilin dan Trimetoprim-Sulfametoksazol digunakan sebagai terapi alternatif (Andrews *et al.*, 2018; Wong *et al.*, 2015).

Resistensi *Salmonella typhi* pada akhir tahun 1980 terhadap Kloramfenikol, Ampisilin dan Trimetoprim-Sulfametoksazol terus meningkat dan terjadi kondisi resistensi yang dikenal dengan istilah multidrug resistant (MDR). Multidrug resistant *Salmonella typhi* (MDRST) terjadi akibat pertukaran plasmid di antara bakteri *Salmonella typhi* yang membawa gen resistensi. Gen yang bertanggung jawab terhadap MDRST yaitu: blaTEM-1, catA, dhfr1b, sul1, sul2, dan class 1 integron. Gen blaTEM-1 dan catA bertanggung jawab pada resistensi *Salmonella typhi* terhadap Ampisilin dan Kloramfenikol. Gen dhfr1b, sul1, sul2, dan class 1 integron mengkode terjadinya resistensi *Salmonella typhi* terhadap Trimetoprim dan Sulfonamid (Dutta *et al.*, 2014; Dyson *et al.*, 2019). *Salmonella typhi* dapat menampung beberapa elemen yang berhubungan dengan kejadian MDR baik melalui transmisi plasmid yang

membawa gen yang berperan pada resistensi terhadap antibiotik (cassette of antimicrobial resistance genes) atau dengan terintegrasi ke dalam kromosom (Dutta *et al.*, 2014; Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021). MDR ini semakin meluas ke seluruh dunia yang menyebabkan angka kematian akibat demam tifoid kembali meningkat (Crump *et al.*, 2015; Holt, Phan, *et al.*, 2011).

Antibiotik golongan fluorokuinolon, yakni Siprofloksasin, Ofloksasin, Gatifloksasin, Flerosasin, Asam Nalidiksat, dan Peflosasin pada tahun 1985 menunjukkan efektivitas untuk mengatasi demam tifoid. Pada antibiotik golongan fluorokuinolon, terjadi penghambatan aktivitas pada Deoxyribonucleic Acid (DNA) topoisomerase tipe II dan DNA gyrase. Terjadinya penghambatan ini akan menyebabkan kerusakan DNA yang berakibat pada kerusakan dinding sel bakteri (Mavani *et al.*, 2020).

Antibiotik golongan fluorokuinolon ini digunakan selama kurang lebih dua dekade dan akhirnya terjadi resistensi sehingga menjadi kurang efektif. Resistensi *Salmonella typhi* terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon berhubungan dengan mutasi gen yang mengkode DNA gyrase, yakni *gyrA* dan *gyrB*, serta mutasi gen yang mengkode DNA topoisomerase, yakni *parC* dan *parE*. Mutasi tersebut menyebabkan terjadinya penurunan permeabilitas *Salmonella typhi* terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon (Arjyal *et al.*, 2016; García-Fernández *et al.*, 2015). Keadaan di mana resistensi *Salmonella typhi* terhadap Kloramfenikol, Ampisilin dan Trimetoprim-Sulfametoksazol, dan antibiotik golongan fluorokuinolon menyebabkan keadaan yang disebut dengan extremely drug resistant (XDR). Semua isolat XDR berasal dari clade H58 yang diperkirakan berasal dari transfer plasmid *Escherichia coli* (Masuet-Aumatell & Atouguia, 2021). Oleh karena itu, sekitar tahun 2000, Azitromisin dan Seftriakson menjadi alternatif selanjutnya untuk mengatasi demam tifoid (Crump *et al.*, 2015; Klemm *et al.*, 2021).



**Gambar 1.** Sejarah penggunaan antibiotik pada demam tifoid dari tahun 1940 hingga 2020.

**Tabel 2.** Pemilihan antibiotik pada demam tifoid. Keterangan : MDR = *multidrug resistant Salmonella typhi*; XDR = *extremely drug resistant* (XDR).

Keadaan Resistensi	Terapi Lini Pertama			Alternatif Terapi		
	Antibiotik	Total Dosis Perhari (mg/kg)	Durasi (hari)	Antibiotik	Total Dosis Perhari (mg/kg)	Durasi (hari)
<b>Demam tifoid tanpa komplikasi</b>						
Tidak memiliki hasil pemeriksaan sensitivitas atau pemilihan terapi empiris	Azitromizin	20	7	-		
Hasil pemeriksaan sensitivitas menunjukkan semua antibiotik masih sensitif	Siprofloksasin/ Ofloksasin/ Levofloksasin	20	7	Kloramfenikol	50-75	14
				Amoksisilin	75-100	14
				Trimetoprim-Sulfametoksazol	8-40	14
				Sefiksim	20	7-14
MDR	Siprofloksasin/ Ofloksasin/ Levofloksasin	20	7	Sefiksim	20	7-14
				Azitromizin	20	7
Resisten terhadap golongan fluorokuinolon	Azitromizin	20	7	-		
XDR	Azitromizin	20	7	-		
<b>Demam tifoid parah yang memerlukan antibiotik parenteral</b>						
Tidak memiliki hasil pemeriksaan sensitivitas dan atau pemilihan terapi empiris	Seftriakson	50-75	10-14			
Hasil pemeriksaan sensitivitas menunjukkan semua antibiotik masih sensitif	Siprofloksasin/ Ofloksasin/ Levofloksasin	20	10-14	Seftriakson	50-75	10-14
				MDR	Siprofloksasin/Ofloksasin/Levofloksasin	20
Resisten terhadap kuinolon	Seftriakson	50-75	10-14	Azitromizin	20	10-14
XDR	Meropenem	60	10-14	Azitromizin	20	10-14

Seiring berkembangnya wabah demam tifoid akibat isolate XDR, Azitromizin menjadi antibiotik oral pilihan terakhir. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Banglades, dari 1082 isolat *Salmonella* ditemukan 13 isolat yang resisten terhadap Azitromisin. Pada isolat tersebut ditemukan mutasi pada protein spesifik yang disebut AcrB yang berperan terhadap terjadinya

resistensi terhadap Azitromizin (Hooda *et al.*, 2019). Mekanisme aksi dari Azitromzin dalam mengeradikasi bakteri dilakukan dengan berikatan pada rRNA 23S dari subunit ribosom bakteri 50S. rRNA 23S memblokir sintesis protein dengan menghambat proses transpeptidasi/translokasi sintesis protein dan menghambat perakitan subunit ribosom bakteri 50S (Jin *et al.*, 2019; Qureshi *et al.*, 2020).

Demam tifoid yang parah, antibiotik Seftriakson digunakan sebagai terapi empiris dan pada kasus *Salmonella typhi* yang resisten terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon. Pada kasus demam tifoid yang parah, yang mana telah terjadi kondisi XDR, maka pemberian antibiotik Meropenem menjadi terapi lini pertama. Seftriakson dan Meropenem merupakan agen bakterisidal yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri. Seftriakson dan meropenem bekerja melalui penicillin-binding proteins (PBP) untuk menghambat sintesis dinding sel bakteri sehingga menyebabkan lisis dan kematian sel bakteri (Basnyat *et al.*, 2021; Castanheira *et al.*, 2020; Conlon *et al.*, 2020; Qureshi *et al.*, 2020).

### 3.3. Pemilihan antibiotik pada demam tifoid

Sejarah panjang tentang penggunaan antibiotik untuk demam tifoid yang secara ringkas dapat dilihat pada Gambar 1, pemilihan antibiotik untuk demam tifoid menjadi sukar akibat resistensi *Salmonella typhi* terhadap beberapa antibiotik. Hasil kultur kepekaan bakteri sangat penting untuk menentukan pilihan antibiotik, namun pada daerah-daerah yang tidak memiliki pengujian mikrobiologi yang terstandar, kultur bakteri tidak dapat dilakukan. Selain itu, pemilihan antibiotik pada demam tifoid dilakukan dengan mempertimbangkan beberapa keadaan resistensi yang merujuk pada Tabel 2 dan mengetahui sensitivitas isolat *Salmonella typhi* pada daerah setempat. Adanya pedoman penatalaksanaan demam tifoid yang dibuat berdasarkan pola sensitivitas bakteri menjadi sesuatu yang dapat membantu untuk menentukan pilihan antibiotik (Basnyat *et al.*, 2021; Effa *et al.*, 2011; Gibani *et al.*, 2018; WHO, 2019; World Health Organization, 2014).

## 4. Kesimpulan

Pemilihan antibiotik untuk demam tifoid menjadi sukar akibat resistensi *Salmonella typhi* terhadap beberapa antibiotik keadaan pemilihan antibiotik pada demam tifoid. Pemilihan antibiotik pada demam tifoid harus berdasarkan pada tingkat keparahan dan hasil pemeriksaan sensitivitas bakteri. Hingga saat ini Azitromisin dan Seftriakson menjadi pilihan terapi utama untuk terapi empiris pada demam tifoid. Dalam menyusun kebijakan tentang penggunaan antibiotik, adanya nilai MIC, pola kepekaan di setiap lokasi, dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik dapat digunakan sebagai salah satu rujukan.



Kajian literatur ini merupakan kajian ilmiah yang bersifat naratif tentang profil resistensi dan pemilihan antibiotik yang sensitif pada demam tifoid. Jenis review yang digunakan adalah tipe naratif yang mampu memberikan gambaran ringkasan yang luas dan komprehensif. Namun, kajian literatur dengan tipe ini tidak memiliki metode yang sistematis dan pelaporan yang eksplisit, sehingga untuk selanjutnya diperlukan pengkajian yang sistematis dengan menyajikan semua informasi terkait nilai MIC dan parameter farmakokinetik/farmakodinamik.

### Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2021 dengan nomor kontrak 123.6/E.4/FF-UNMAS/IX/2021.

### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Adil, S. A., dan Kundarto, W. (2019). Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Geriatri Wanita Infeksi Saluran Kemih di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2017. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(01), 1–15.
- Akram, J., Khan, A. S., Khan, H. A., Gilani, S. A., Akram, S. J., Ahmad, F. J., dan Mehboob, R. (2020). Extensively Drug-Resistant (XDR) Typhoid: Evolution, Prevention, and Its Management. *BioMed Research International*, 2020.
- Andrews, J. R., Qamar, F. N., Charles, R. C., dan Ryan, E. T. (2018). Extensively Drug-Resistant Typhoid - Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time? *The New England Journal of Medicine*, 379(16), 1493–1495. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>
- Arjyal, A., Basnyat, B., Koirala, S., Karkey, A., Dongol, S., Agrawaal, K. K., Shakya, N., Shrestha, K., Sharma, M., Lama, S., Shrestha, K., Khatri, N. S., Shrestha, U., Campbell, J. I., Baker, S., Farrar, J., Wolbers, M., dan Dolecek, C. (2011). Gatifloxacin versus chloramphenicol for uncomplicated enteric fever: An open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(6), 445–454.
- Arjyal, A., Basnyat, B., Nhan, H. T., Koirala, S., Giri, A., Joshi, N., Shakya, M., Pathak, K. R., Mahat, S. P., Prajapati, S. P., Adhikari, N., Thapa, R., Merson, L., Gajurel, D., Lamsal, K., Lamsal, D., Yadav, B. K., Shah, G., Shrestha, dan Dolecek, C. (2016). Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: An open-label, two-centre, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(5), 535–545. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00530-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00530-7)
- Basnyat, B., Qamar, F. N., Rupali, P., Ahmed, T., dan Parry, C. M. (2021). Enteric fever. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n437>
- Castanheira, S., López-Escarpa, D., Pucciarelli, M. G., Cestero, J. J., Baquero, F., dan García-del Portillo, F. (2020). An alternative penicillin-binding protein involved in Salmonella relapses following ceftriaxone therapy. *EBioMedicine*, 55, 102771. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102771>
- Committee, T. E., Testing, A. S., Changes, N., dan Pseudomonas, E. (2015). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [Http://Www.Eucast.Org/Fileadmin/Src/Media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/](Http://Www.Eucast.Org/Fileadmin/Src/Media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/)

- V\_5.0\_Breakpoint\_Table\_01.Pdf, 0–77.  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_5.0\\_Breakpoint\\_Table\\_01.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf)
- Conlon, C. P., Parry, C. M., dan Basnyat, B. (2020). Typhoid and paratyphoid fevers. In *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press.  
<https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0113>
- Crump, J. A., Maria, S.-K., A., G. M., dan M., P. C. (2015). Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 901–937. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-15>
- Dewi, M. A. C., dan Farida, Y. (2018). Tingkat Pengetahuan Pasien Rawat Jalan Tentang Penggunaan Antibiotika di Puskesmas Wilayah Karanganyar. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(1), 27–35.
- Dutta, S., Das, S., Mitra, U., Jain, P., Roy, I., Ganguly, S. S., Ray, U., Dutta, P., dan Paul, D. K. (2014). Antimicrobial resistance, virulence profiles and molecular subtypes of Salmonella enterica serovars typhi and paratyphi A blood isolates from Kolkata, India during 2009–2013. *PLoS ONE*, 9(8), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101347>
- Dyson, Z. A., Klemm, E. J., Palmer, S., dan Dougan, G. (2019). Antibiotic Resistance and Typhoid. *Clinical Infectious Diseases*, 68(Supplement\_2), S165–S170. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1111>
- Effa, E. E., Lassi, Z. S., Critchley, J. A., Garner, P., Sinclair, D., Olliaro, P. L., dan Bhutta, Z. A. (2011). Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(10), CD004530. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004530.pub4>
- Eng, S.-K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N.-S., Ser, H.-L., Chan, K.-G., dan Lee, L.-H. (2015). Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, 8(3), 284–293.
- García-Fernández, A., Gallina, S., Owczarek, S., Dionisi, A. M., Benedetti, I., Decastelli, L., dan Luzzi, I. (2015). Emergence of ciprofloxacin-resistant Salmonella enterica serovar Typhi in Italy. *PLoS ONE*, 10(6), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132065>
- Gibani, M. M., Britto, C., dan Pollard, A. J. (2018). Typhoid and paratyphoid fever: A call to action. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31(5), 440–448.
- Hassing, R.-J., Goessens, W. H. F., Mevius, D. J., van Pelt, W., Mouton, J. W., Verbon, A., dan Van Genderen, P. J. (2013). Decreased ciprofloxacin susceptibility in Salmonella Typhi and Paratyphi infections in ill-returned travellers: the impact on clinical outcome and future treatment options. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 32(10), 1295–1301.
- Holt, K. E., Dolecek, C., Chau, T. T., Duy, P. T., Ia, T. T. P., van Minh Hoang, N., Nga, T. V. T., Campbell, J. I., Manh, B. H., van Vinh Chau, N., Hien, T. T., Farrar, J., Dougan, G., dan Baker, S. (2011a). Temporal fluctuation of multidrug resistant Salmonella typhi haplotypes in the mekong river delta region of Vietnam. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000929>
- Holt, K. E., Phan, M. D., Baker, S., Duy, P. T., Nga, T. V. T., Nair, S., Turner, A. K., Walsh, C., Fanning, S., Farrell-Ward, S., Dutta, S., Kariuki, S., Weill, F.-X., Parkhill, J., Dougan, G., dan Wain, J. (2011b). Emergence of a Globally Dominant IncHII Plasmid Type Associated with Multiple Drug Resistant Typhoid. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 5(7), e1245. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001245>
- Hooda, Y., Sajib, M. S. I., Rahman, H., Luby, S. P., Bondy-Denomy, J., Santosham, M., Andrews, J. R., Saha, S. K., dan Saha, S. (2019). Molecular mechanism of azithromycin resistance among typhoidal Salmonella strains in Bangladesh identified through passive pediatric surveillance. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(11), e0007868.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007868>
- Jamilah, J., Hatta, M., Natzir, R., Umar, F., Sjahril, R., Agus, R., Junita, A. R., Dwiyantri, R., Primaguna, M. R., dan Sabir, M. (2020). Analysis of existence of multidrug-resistant H58 gene in *Salmonella enterica* serovar Typhi isolated from typhoid fever patients in Makassar, Indonesia. *New Microbes and New Infections*, 38, 100793. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100793>
- Jin, C., Gibani, M. M., Pennington, S. H., Liu, X., Ardrey, A., Aljayyousi, G., Moore, M., Angus, B., Parry, C. M., Biagini, G. A., Feasey, N. A., dan Pollard, A. J. (2019). Treatment responses to Azithromycin and Ciprofloxacin in uncomplicated *Salmonella* Typhi infection: A comparison of Clinical and Microbiological Data from a Controlled Human Infection Model. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), e0007955. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007955>
- Kaushik, D., Mohan, M., Borade, D. M., dan Swami, O. C. (2014). Ampicillin: Rise fall & resurgence. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(5), 10–12.
- Kemenkes R.I. (2006). Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. In *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364* (p. 41).
- Klemm, E. J., Sadia, S., J., P. A., Naz, Q. F., Kim, J., K., S. D., K., W. V., J., D. T., Satheesh, N., Stephen, B., Ghazala, S., Shahida, Q., Tahir, Y. M., Khalid, S. M., Zahra, H., Gordon, D., Rumina, H., P., K. K., Neil, dan Null, L. (2021). Emergence of an Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins. *MBio*, 9(1), e00105-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00105-18>
- Koirala, S., Basnyat, B., Arjyal, A., Shilpakar, O., Shrestha, K., Shrestha, R., Shrestha, U. M., Agrawal, K., Koirala, K. D., Thapa, S. D., Karkey, A., Dongol, S., Giri, A., Shakya, M., Pathak, K. R., Campbell, J., Baker, S., Farrar, J., Wolbers, M., dan Dolecek, C. (2013). Gatifloxacin Versus Ofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Enteric Fever in Nepal: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002523>
- Kowalska-krochmal, B., dan Dudek-wicher, R. (2021). *The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics : Methods , Interpretation , Clinical Relevance*.
- Lee, C. J., Su, L. H., Huang, Y. C., dan Chiu, C. H. (2013). First isolation of ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 46(6), 469–473. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.01.002>
- Masuet-Aumatell, C., dan Atouguia, J. (2021). Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 40(December 2020), 101946. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101946>
- Mavani, H. A. K., Tew, I. M., Wong, L., Yew, H. Z., Mahyuddin, A., Ghazali, R. A., dan Pow, E. H. N. (2020). Antimicrobial efficacy of fruit peels eco-enzyme against *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145107>
- Qureshi, S., Naveed, A. B., Yousafzai, M. T., Ahmad, K., Ansari, S., Lohana, H., Mukhtar, A., dan Qamar, F. N. (2020). Response of extensively drug resistant *Salmonella* Typhi to treatment with meropenem and azithromycin, in Pakistan. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(10), e0008682. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008682>
- Rahmasari, V., dan Lestari, K. (2018). Review: Manajemen Terapi Demam Tifoid: Kajian Terapi Farmakologis Dan Non Farmakologis. *Farmaka*, 16(1), 184–195.
- Saragih, R. H., dan Purba, G. C. F. (2018). Antimicrobial resistance problems in typhoid fever. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1).
- Simner, P. J., dan Miller, L. (2020). *Understanding pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD)*.
- Thanh, D. P., Karkey, A., Dongol, S., Thi, N. H., Thompson, C. N., Rabaa, M. A., Arjyal, A.,

- Holt, K. E., Wong, V., Thieu, N. T. V., Vinh, P. V., Thanh, T. H., Pradhan, A., Shrestha, S. K., Gajurel, D., Pickard, D., Parry, C. M., Dougan, G., Wolbers, Dolecek, C., Thwaites, G.E., Basnyat, B., dan Baker, S. (2016). A novel ciprofloxacin-resistant subclade of h58. *Salmonella typhi* is associated with fluoroquinolone treatment failure. *ELife*, 5(MARCH2016), 1–13. <https://doi.org/10.7554/eLife.14003>
- Thompson, C. N., Karkey, A., Dongol, S., Arjyal, A., Wolbers, M., Darton, T., Farrar, J. J., Thwaites, G. E., Dolecek, C., Basnyat, B., dan Baker, S. (2017). Treatment response in enteric fever in an era of increasing antimicrobial resistance: An individual patient data analysis of 2092 participants enrolled into 4 randomized, controlled trials in Nepal. *Clinical Infectious Diseases*, 64(11), 1522–1531. <https://doi.org/10.1093/cid/cix185>
- Wain, J., Hendriksen, R. S., Mikoleit, M. L., Keddy, K. H., dan Ochiai, R. L. (2015). Typhoid fever. *The Lancet*, 385(9973), 1136–1145.
- WHO. (2019). *Table of Contents Essential Medicine List Application for Special Indication : Typhoid and Paratyphoid Fever*. 1–18.
- Wong, V. K., Baker, S., Pickard, D. J., Parkhill, J., Page, A. J., Feasey, N. A., Kingsley, R. A., Thomson, N. R., Keane, J. A., Weill, F.-X., Edwards, D. J., Hawkey, J., Harris, S. R., Mather, A. E., Cain, A. K., Hadfield, J., Hart, P. J., Thieu, N. T. V., Klemm, E. J. dan Dougan, G. (2015). Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella Typhi* identifies inter- and intracontinental transmission events. *Nature Genetics*, 47(6), 632–639. <https://doi.org/10.1038/ng.3281>
- World Health Organization. (2014). The selection and use of essential medicines. *World Health Organization Technical Report Series*, 985.
- Yasin, N., Jabeen, A., Nisa, I., Tasleem, U., Khan, H., Momin, F., Shah, F., Rasheed, U., Zeb, U., Safi, A.-U.-R., Hussain, M., Qasim, M., dan Rahman, H. (2018). *A review: Typhoid fever*. 2(3). <http://www.alliedacademies.org/journal-bacteriology-infectious-diseases/>



## **Empirical Test of Pharmacy Staff-Patient Relationship Quality Model in Public Health Center: Structural Equation Modeling-Partial Least Square Approach**

**Mia Annida Amalia, Prasojo Pribadi\* and Widarika Santi Hapsari**

Department of Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Magelang, Mayjend Bambang Soegeng Road, Mertoyudan, Magelang, Central Java, Indonesia, 56172.

\*email correspondence: [prasojopribadi@ummgl.ac.id](mailto:prasojopribadi@ummgl.ac.id)

*Received 15 June 2021, Accepted 26 March 2022, Published 15 July 2022*

**Abstract:** Patient Centered Care (PCC) is a new paradigm in health care service that places patients as centers of care. Patient Centered Care in the relationship quality model consists of three components, namely: (1) pharmacist participative behavior, (2) interpersonal communication and (3) patient participative behaviour. This study aims to empirical testing of pharmacy staff-patient relationship quality model among BPJS patients in the Public Health Centers (PHC) Magelang Region. This type of research is quantitative correlational with cross sectional approach. The sample used was 255 respondents. The sampling method in this study was non-probability sampling with purposive sampling technique. Hypothesis testing were used Structural Equation Modeling-Partial Least Square (SEM-PLS). The results of research are interpersonal communication have a positive effect on commitment relationships and the quality of communicative relationship. ( $p < 0.05$ ). Patient participation behavior has a positive effect on the commitment relationships and the quality of communicative relationships ( $p < 0.05$ ). Pharmacy staff participation behaviour has a positive effect on the commitment relationships the quality of communicative relationships ( $p < 0.05$ ). PHC need to improve pharmacy staff clinical performance, therefore that pharmacy staff can provide services pharmaceuticals that meet the targets and standards set.

**Keywords:** commitment relationships; patient centered care; PHC; quality of communicative relationships; SEM-PLS

### **1. Introduction**

In Indonesia, Universal Health Coverage (UHC) participants have increased every year. Based on BPJS data up to January 10, 2019 the number of participants registered in the UHC Program has reached 216,152,549 people or covers 82% of the total population of Indonesia. In addition, the presence of this program provides many benefits for the community. In 2018, the utilization of health services at all service levels reached 233.8 million, or an average of 640,765 per day (BPJS, 2019). The number of Outpatient First Level (RJTP) visits to 31 December 2016 reached 120,922,433 visits or an increase of 20.18% (BPJS Kesehatan, 2017). The Government through the Decree of the Indonesian Minister of Health No.279/MENKES/SK/IV/ 2006 concerning Guidelines for the Implementation of Public Healthcare has developed a public health center (PHC) to ensure the availability of health services for its citizens. Public Health Center (PHC) is one of First Level Health Facilities

(FKTP) in the National Health System as a gate keeper must provide a complete primary service with the quality of health services becoming priority (Mardiati *et al.*, 2018). However, until now, complaints and strong criticisms of PHC service are still heard. Thus, improving the quality of PHC services with a different approach must be a priority agenda (Rakhmawati *et al.*, 2013).

Patient Centered Care (PCC) is a new paradigm in health care service that places patients as centers of care (Frampton *et al.*, 2008). Patient Centered Care in the relationship quality model consists of three components, namely: (1) pharmacist participative behavior and (2) interpersonal communication (3) patient participative behaviour (Wang *et al.*, 2018). Several previous studies related to PCC have been conducted in several developed and developing countries. The results showed there was a relationship between PCC and decreased utilization of health services, its means that the involvement of patients and families in health care is needed to reduce the number of patients hospitalized. PCC proven improves of health status and care efficiency by reducing diagnostic tests and referrals (Bertakis & Azari, 2011). According to Pribadi *et al.*, (2019) and Wang *et al.*, (2018). showed that the PCC component namely the behavior of patient participation behavior, pharmacist participation and pharmacist interpersonal communication can improve the quality of the relationship between pharmacists and patients. This is supported by the research conducted by Oisina & Osidhi (2018) which states that in creating good interpersonal relationships is a prerequisite for medical treatment. However, most of the research was carried out in hospital settings, while the application to PHC was still very limited.

Based on the description above, the objective of this study is to examine the influence of patient participation behavior, pharmacy staff participation behavior and interpersonal communication on the quality of communicative relationships and commitment relationships among outpatients in the Public Health Centers (PHC).

## **2. Material and Methods**

### **2.1. Research design**

This research is a quantitative research and survey design that uses a cross sectional approach. Sampling is used non-probability sampling method with purposive sampling technique. The inclusion criteria of respondents are as follows: BPJS patients who have used PHC services at least three times, willing to be the subject of research. This study was conducted in five PHC in Magelang Region during November-December 2019. The number of samples used in this study was 380 respondents. Kline (2005) stated the amount the sample used for

SEM estimation was found to be  $>200$ . However, only 255 respondents were eligible to analyzed.

## 2.2. Research instruments

This questionnaire contains five constructs and 41 items adapted from Worley-Louis *et al*, (2003) patient participation behavior behavior (13 items), pharmacy staff participation behavior (12 items), interpersonal communication (5 items), quality of communicative relationships (8 items) and commitment relationships (3 items). Data collection in this study was carried out using a Likert scale questionnaire, which was adapted from the study (Worley, 2006). The first process involves linguists being asked to translate the questionnaire into Indonesian to avoid translation errors. Next, 2 academic experts were involved to evaluate words and clarity. Before being used, a trial was conducted on 30 respondents to ensure the validity and reliability of the questionnaire. Test the validity of the questionnaire using the Corrected Item-Total Correlation method with valid criteria when calculating r-value  $>0.361$  and the reliability test using the Cronbach's Alpha method with reliable criteria if the Cronbach's Alpha value 0.6. The results of testing the validity of four items declared invalid, so removed from the questionnaire. The results of reliability testing, all variables are declared reliable. A total of 37 items were finally selected and measured on a 4-point Likert scale.

## 2.3. Data analysis

The results of the study will be analyzed using the PLS-SEM (Partial Least Square - Structural Equation Modeling) method with the help of a Smart-PLS Version 3.0 software. The parameters measured in PLS-SEM are outer model and inner model. There are three outer model criteria, namely convergent validity, discriminant validity and construct reliability. Inner model is used to see the relationship between variables, through the bootstrapping process.

## 3. Results and Discussion

### 3.1. Characteristics of respondents

Characteristics of respondents (Table 1) in this study the majority aged 25-44 years as much as 57.6%. The most of respondents were women as much as 77.6%. Most respondents in this study had a senior high school education with percentage of 51.8%. The other jobs (pensionary etc) dominating in respondents occupation with percentage of 49.8%. Average monthly income for most respondents is  $<1,500,000$  (IDR) with percentage of 49.8%. The majority of respondents received pharmaceutical services  $>3$  times by 72.2%. Membership status of BPJS Non-PBI is 50.6% while BPJS PBI are 126 respondents (49.4%).



### 3.2. Outer model analysis

#### 3.2.1. Convergent validity

The results of the analysis of convergent validity and composite reliability have shown in Table 2. The total statements used in the final field study were 37 items. However, one items (PABI1) declared invalid because has loading factor value less than 0.5, so that it was omitted in the model. Each variable has a AVE value more than 0.5 this indicating sufficient convergent validity. The AVE value is ability of latent variables to explain more than half of the average indicator variance (Oliver *et al.*, 2010). The consistency internal test results showed that the construct was declared reliable because it had a composite reliability value more than 0.70 (Henseler *et al.*, 2009).

**Table 1.** The Characteristics of respondents with demographic profile of BPJS patients who have used PHC services.

	Characteristic	Number (N=255)	%
Age group	18-24 th	32	12.5
	25-44 th	147	57.6
	45-64 th	65	25.5
	>64 th	11	4.3
Gender	Female	198	77.6
	Male	57	22.4
	Other	2	0.8
Education	Elementary School	19	7.5
	Junior High School	43	16.9
	Senior High School	132	51.8
	Diploma	21	8.2
	Bachelor	36	14.1
	Master/Ph.D	2	0.8
	Other	127	49.8
Occupation	Private Employee	42	16.5
	Student	11	4.3
	Farmer	1	0.4
	Government Employee	16	6.3
	Entrepreneur	58	22.7
	Other	127	49.8
Monthly income (IDR)	<1.500.000	127	49.8
	1.500.000-2.500.000	76	29.8
	>2.500.000-3.500.000	36	14.1
	>3.500.000	16	6.3
Average PHC visit	>three times	184	72.2
	Three times	71	27.8
Health insurance membership	BPJS Non-PBI	126	49.4
	BPJS PBI	129	50.6

#### 3.2.2. Discriminant validity

Based on the data presentation in Table 3, Discriminant validity is obtained by comparing discriminant validity and square root of average extracted (AVE). The AVE square root value

of each construct is greater than the correlation value between constructs and other constructs in the model, it can be concluded good discriminant validity (Hussein, 2015).

**Table 2.** Convergent validity of questionnaire from respondents.

Variable	Item code	Factor Loading	AVE	Composite Reliability
Quality of communicative relationships	KH1	0,763	0,626	0,910
	KH2	0,741		
	KH3	0,852		
	KH4	0,748		
	KH5	0,823		
	KH6	0,824		
	KH7	0,779		
Commitment Relationships	KHU1	0,767	0,621	0,919
	KHU2	0,773		
	KHU3	0,822		
Interpersonal Communication	KI1	0,813	0,635	0,921
	KI2	0,819		
	KI3	0,727		
	KI4	0,813		
	KI5	0,809		
Pharmacy Staff Participation Behavior	PABI2		0,510	0,831
	PABI3			
	PAHB1			
	PAHB2			
	PAHB3			
	PAHB4			
	PAHB5			
	PAPT1			
	PAPT2			
	PAPT3			
PAPT4				
Patient Participation Behavior	PPBI1	0,693	0,505	0,897
	PPBI2	0,617		
	PPBI3	0,688		
	PPBI4	0,731		
	PPBI5	0,722		
	PPKP1	0,715		
	PPPT1	0,759		
	PPPT2	0,678		
	PPPT3	0,735		
	PPPT4	0,756		

**3.3. Inner model analysis**

The value of R-Square is used to measure the level of variation in the changes of the independent variable to the dependent variable. The higher the value R-Square the better the prediction from the proposed research model. Falk and Miller (1992) suggest a limit on the R-Square value that is greater than 0.10 or (10 percent). In Table 4 shows the R-Square value for

the commitment relationships variable is 0.363. The value explains that the percentage of the commitment relationships can be explained by interpersonal communication, patient participation behavior, and pharmacy staff participation behavior of 36.3% and 63.3% explained by other variables are not measured in this study. The R-Square value for quality of communicative relationships variable of 0.350. This value explains that the quality of communicative relationships can be explained by interpersonal communication, patient participation behavior, and pharmacy staff participation behavior of 35.0% and 65% explained by other variables (patient safety, knowledge, accepting the tenets and practices of patient-centred care) are not measured in this study

**Table 3.** Discriminant validity of questionnaire from respondents.

<b>Classification</b>	<b>Commitment Relationships</b>	<b>Interpersonal Communication</b>	<b>Quality of communicative relationships</b>	<b>Patient Participation Behavior</b>	<b>Pharmacy Staff Participation Behavior</b>
<b>Commitment Relationships</b>	0,788				
<b>Interpersonal Communication</b>	0,398	0,797			
<b>Quality of communicative relationships</b>	0,612	0,432	0,791		
<b>Patient Participation Behavior</b>	0,529	0,313	0,468	0,710	
<b>Pharmacy Staff Participation Behavior</b>	0,406	0,556	0,454	0,309	0,714

Interpersonal communication has a positive effect on the commitment relationships in pharmacy services at the PHC ( $p < 0.05$ ). This is supported by previous research which states that pharmacist-patient interpersonal communication has an influence on commitment relationships. Commitment relationships has trigger patients to look for future interactions with the pharmacist (Worley, 2006). Treatment of disease has not only require the availability of drugs and health workers, but also three factors namely compliance, adherence, and concordance. These three factors are very important in efforts to manage the disease, including pulmonary tuberculosis, hypertension, and asthma. Effective communication will increase understanding and motivation in patients to follow the advice of health workers (Patriani & Ayuningtyas, 2013).

The inner model is evaluated through the path coefficients. According to Table 4 and Figure 1, Pharmacy staff participation behavior has a positive effect on the commitment relationships in pharmacy services at the the PHC ( $p < 0.05$ ). This is consistent with previous studies which mentions pharmacist participation has an influence on the commitment relationships. Pharmacist participative behavior/patient-centeredness of relationship are

important for the development of commitment relationships (Worley, 2006).. Another study found provision of information on antihypertensive drugs has a significant effect on the compliance of hypertensive patients at the PHC (Kurniapuri & Supadmi, 2015). Adherence to treatment is a vital component of therapy, and pharmacists are in an ideal position to deal with patients (Lanik, 2012). Compliance with treatment will decrease in complications (Donovan *et al.*, 2011).

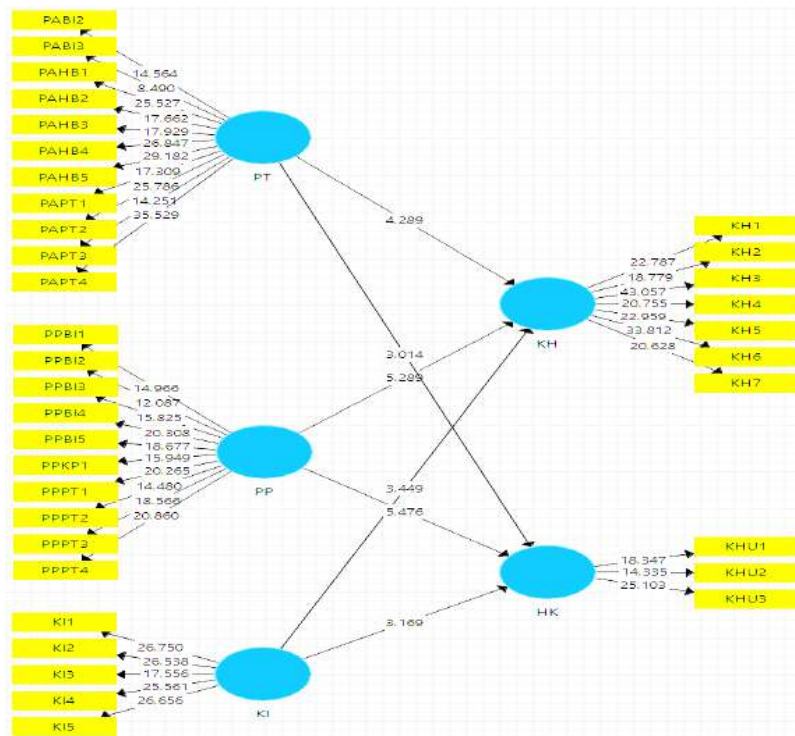
**Table 4.** The result of research hypothesis, after a bootstrap test was performed.

Hypothesis	Relationship	Original Sample	T Statistic	P Values	R-Square
1	Interpersonal Communication → Commitment Relationships	0,164	3,169	0,002	
2	Pharmacy Staff Participation Behavior → Commitment Relationships	0,184	3,014	0,003	0,363
3	Patient Participation Behavior → Commitment Relationships	0,421	5,476	0,000	
4	Patient Participation Behavior → Quality of communicative relationships	0,333	5,289	0,000	
5	Interpersonal Communication → Quality of communicative relationships	0,193	3,449	0,001	0,350
6	Pharmacy Staff Participation Behavior → Quality of communicative relationships	0,244	4,289	0,000	

Interpersonal communication has a positive effect on the quality of communicative relationships in the pharmacy services at the PHC ( $p < 0.05$ ). This is consistent with previous studies which states that interpersonal communication has an influence on the quality of communicative relationships (Pribadi *et al.*, 2019). Other studies found that interpersonal communication influences the quality of communicative relationships as measured by pharmacist's trust and satisfaction with the pharmacist. Social conversations between pharmacists and patients build trusting and satisfying relationships (Worley-Louis *et al.*, 2003).

Patient participation behavior has a positive effect on the commitment relationships in pharmacy services in PHC context ( $p < 0.05$ ). This finding contrary from the results of Worley (2006) and Pribadi *et al.*, (2019) which found patient participation behavior has not effect the commitment relationships. Differences in research results can be explained due to differences in sample. The Worley study used diabetic patients while this study used outpatients. When a

"new" illness is suffered, the patient will more actively participate with the pharmacist because he is in the process of learning about and managing the condition of his illness (Worley, 2006).



**Figure 1.** Partial least square structural equation modelling of pharmacy staff-patient relationship quality model.

Patient participation behavior has a positive effect on the quality of communicative relationships in pharmacy services at the PHC ( $p < 0.05$ ). This research is supported by Muchlis & Dewanto (2013) which stated the hospitals need to build relationships to meet customer expectations by involving customers in decision making. Thus, the quality of customer trust and satisfaction can be achieved. The sixth hypothesis was proven accepted ( $p < 0.05$ ), therefore it can be concluded that the pharmacy staff participation behavior has a positive effect on the quality of communicative relationships in pharmacy services at the PHC. This is consistent with previous research which mentions the participation behavior of pharmaceutical workers has an influence on the commitment relationships. Pharmacist participation is proven to be an important antecedent of relationship quality (Wang *et al.*, 2018). The community has good perceptions, expectations and experiences of the role of pharmacist, in pharmaceutical services (Pratiwi, 2020). Interprofessional collaboration is expected to be able to provide an increase in the competencies, attitudes, and skills needed to work together effectively (Kusuma, 2020).

This study has several limitations including: samples taken only in outpatients. Future studies need to consider different patient settings, such as those with non-communicable diseases or chronic diseases. Moreover, the research model needs to be developed to measure

other variables that affect the quality of communicative relationships and commitment relationships beyond the variables measured in this study.

#### 4. Conclusion

Patient participation behavior, pharmacy staff participation behavior and interpersonal communication influence the quality of communicative relationships. and the commitment relationships. PHC need to improve pharmacy staff clinical performance, therefore that pharmacy staff can provide services pharmaceuticals that meet the targets and standards set.

#### Acknowledgement

The authors are grateful to the authorities of Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Universitas Muhammadiyah Magelang for the facilities.

#### Conflict of Interest

All authors declared that there was no conflict of interest.

#### References

- Bertakis, K. D., and Azari, R. (2011). Patient-centered care is associated with decreased health care utilization. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 24(3), 229–239.
- BPJS. (2019). KIS Jadi Program Pemerintah Paling Dirasakan Manfaatnya Versi Alvara Research. BPJS Kesehatan.
- BPJS Kesehatan. (2017). Pengelolaan Program dan Laporan Keuangan Jaminan Sosial Kesehatan. BPJS Kesehatan.
- Donovan, S., Byrne, L., and Sahm. (2011). The role of pharmacists in the management of type 2 Diabetes Mellitus: A review of the literature. *Journal of Diabetology*, 2(1), 6.
- Falk, R., and Miller, N. B. (1992). *A Primer for Soft Modeling*. In Akron (Vol. 2, Issue April). Ohio: University of Akron Press.
- Frampton, S., Guastello, S., Brady, C., Hale, M., Horowitz, S., Smit, S. B., and Stone, S. (2008). *Patient Centered Care Improvement Guide* (Issue March). England: Inc. and Picker Institute.
- Henseler, J., Ringle, C. M., and Sinkovics, R. R. (2009). The Use of Partial Least Squares Path Modeling In International Marketing. *Advances in International Marketing*, 20(2009), 277–319. [https://doi.org/10.1108/S1474-7979\(2009\)0000020014](https://doi.org/10.1108/S1474-7979(2009)0000020014).
- Hussein, A. (2015). *Penelitian Bisnis dan Manajemen Menggunakan PLS (smart-PLS 3.0)*. Malang: Universitas Brawijaya.
- Kline, R. B. (2005). *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*, (edition). New York: Guilford Press.
- Kurniapuri, A., and Supadmi, W. (2015). The Influence of Providing Antihypertensive Drug Information on Hypertensive Patients' Compliance in Umbulharjo I Public Health Center Yogyakarta In Period of November 2014. *Majalah Farmaseutik*, 11(1), 268–274. <https://doi.org/10.22146/Farmaseutik.V11I1.24115>.
- Kusuma, I. Y., and Anggadiredja, K. (2020). Evaluasi persepsi interprofesional education dan efektivitasnya pada tingkat pengetahuan tenaga kesehatan tentang kb oral dan suntik di Kota Bandung. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 70-83.
- Lanik, A. D. (2012). Preconception Counseling. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 39(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2011.11.001>.
- Mardiati, N., Wahyunita, S., and Widiati, R. D. A. (2018). Association Between Type of Health Facilities and Membership Status to JKN Participans' Satisfaction On

- Pharmaceutical Services: Study In Primary Health Facilities In Banjarbaru. *Journal Pharmaceutical Science*, 1(2), 54–62.
- Muchlis, M., and Dewanto, A. (2013). Pengaruh Kepercayaan, Kepuasan Pelanggan dan Komitmen Hubungan terhadap Citra Rumah Sakit di Kota Blitar. *Jurnal Aplikasi Manajemen*, 11(3), 469–480.
- Oisina, I. V, and Osidhi, I. R. V. (2018). Korelasi Komunikasi Interpersonal Efektif & Kualitas Layanan Tim Medis terhadap Kepuasan Pasien. *Jurnal Komunikasi Islam*, 8(1), 131–154.
- Oliver, G., Liehr-gobbers, K., and Krafft, M. (2010). *Evaluation of Structural Equation Models Using the Partial Least Squares (PLS) Approach*. In *Handbook of Partial Least Squares, Springer Handbooks of Computational Statistics* (pp. 691–711). Jerman: University of Munster. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32827-8>.
- Patriani, I., and Ayuningtyas, D. (2013). Concordance Attitude of Doctors Communication Toward the Patient of Lung Tuberculosis, Hipertention, and Asthma Ita. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 8(2), 51–55.
- Pratiwi, H., Mustikaningtyas, I., Widyartika, F. R., Setiawan, D., Nasrudin, K., and Julietta, L. (2020). Analisis Persepsi Masyarakat Terhadap Peran Apoteker Pada Layanan Kefarmasian Di Apotek Kecamatan Sokaraja, Baturraden, Sumbang, Dan Kedungbanteng. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1), 33-48.
- Pribadi, P., Kristina, S. A., Syahlani, S. P., and Satibi. (2019). The empirical test of pharmacist-patient relationship model in hospital pharmacy practice: indonesia context. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(10), 4623–4627. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00795.9>.
- Rakhmawati, T., Sumaedi, S., Mahatma, I. G., Bakti, Y., Astrini, N. J., Yarmen, M., Widiyanti, T., Sekar, D. C., and Vebriyanti, D. I. (2013). Developing a Service Quality Measurement Model of Public Health Center in Indonesia. *Management Science and Engineering*, 7(2), 1–15. <https://doi.org/10.3968/j.mse.1913035X20130702.1718>.
- Wang, D., Liu, C., Zhang, Z., Ye, L., and Zhang, X. (2018). Testing a healthcare provider – patient communicative relationship quality model of pharmaceutical care in hospitals. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 13.
- Worley-Louis, M. M., Schommer, J. C., and Finnegan, J. R. (2003). Construct Identification and Measure Development for Investigating Pharmist-Patient Relationships. *Patient Education and Counseling*, 51, 229–238.
- Worley, M. M. (2006). Testing a pharmacist-patient relationship quality model among older persons with diabetes. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 2(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2005.12.006>.





## **Pengkajian Terapi COVID-19 Pada Pasien Rawat Inap Komorbid Hipertensi Terhadap Derajat Keparahan Penyakit di RSJPD Harapan Kita**

**Adin Hakim Kurniawan<sup>1</sup>, Nanda Puspita<sup>1</sup>, Tri Indriyani Meitinawati<sup>1</sup> dan Lestiani<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi DIII Farmasi, Poltekkes Kemenkes Jakarta 2, Jl. Percetakan Negara no.23, Jakarta Pusat, Indonesia, 10560.

<sup>2</sup>Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jl. Letjen S. Parman Kav 87 Slipi, Jakarta Barat, Indonesia, 11420.

\*email korespondensi: [adin.hakim@poltekkesjkt2.ac.id](mailto:adin.hakim@poltekkesjkt2.ac.id)

*Received 26 June 2021, Accepted 5 May 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** Kematian akibat Covid-19 menurut *Centers for Disease Control and Prevention* di Amerika Serikat terjadi pada pasien rentan dan memiliki riwayat komorbid penyakit seperti hipertensi. Virus SARS Cov-19 masuk ke dalam sel manusia dan menginfeksi melalui ikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE 2). Terapi farmakologi pada penanganan Covid-19 dengan riwayat komorbid hipertensi dalam tahap pengujian secara klinis masih perlu dilakukan monitoring pengobatan yang tepat dan rasional sehingga perlu pengkajian farmakoterapi berdasarkan derajat keparahan penyakit. Penelitian ini bertujuan memahami faktor yang mempengaruhi derajat keparahan penyakit dan karakteristik terapi Covid-19 pada pasien rawat inap komorbid hipertensi. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cohort retrospective*. Pengambilan data di RSJPD Harapan menggunakan rekam medis pasien rawat inap dengan pasien Covid-19 pada komorbid hipertensi pada periode November 2020 sampai April 2021. Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dan Analisis statistik *Chi square*. Hasil penelitian menunjukkan, dari 80 pasien, subjek penelitian laki-laki sebanyak 45 pasien (56,31%), usia produktif 45 pasien (56,30%). Kesesuaian persepsian dosis dan frekuensi terapi Covid-19 sebesar 99,03%. Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada pemberian terapi suportif Covid-19 ( $p=0,034$ ), saturasi oksigen ( $p=0,024$ ) serta lama perawatan pasien ( $p=0,008$ ) terhadap derajat keparahan penyakit. Adapun hasil terapi Covid-19 memiliki perbedaan bermakna terhadap derajat keparahan, terdapat pada terapi levofloxacin ( $p=0,034$ ); osetalmivir ( $p=0,030$ ); favipiravir ( $p=0,027$ ); remdesivir ( $p=0,009$ ) dan spironolakton ( $p=0,034$ ).

**Kata kunci:** derajat keparahan; komorbid hipertensi; terapi Covid-19

**Abstract. Assessment of Covid-19 Therapy in Comorbid Hypertension Inpatients Based on Severity Disease at RSJPD Harapan Kita.** Death due to Covid-19, according to the Centers for Disease Control and Prevention in the United States, occurs in susceptible patients and has a history of comorbid diseases such as hypertension. The SARS-CoV-2 virus enters human cells and infects through binding to the receptor *Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE 2). The Pharmacological handling of Covid-19 with a history of comorbid hypertension in the clinical testing stage still needs to be monitored for appropriate and rational treatment, so that pharmacotherapy assesment is required based on the severity of disease. This study aims to understand the factors that influence the severity of disease and assess the characteristics of Covid-19 and hypertension therapy with comorbid hypertension inpatients. This study used a retrospective cohort. Data collection at RSJPD Harapan Kita used medical records of inpatients with Covid-19 patients with comorbid hypertension from November 2020 to April 2021. The sampling technique used consecutive sampling and Chi-square statistical analysis. The results showed, from 80 patients, male research subjects were 45 patients (56,31%), productive age 45

patients (56,30%). The suitability of prescribing the dose and frequency of Covid-19 therapy is 99,03%. The results of bivariate analysis showed that there was a significant difference in the provision of Covid-19 supportive therapy ( $p = 0,034$ ), oxygen saturation ( $p = 0,024$ ) and the length of patient care ( $p = 0,008$ ) on severity of disease. The results of Covid-19 therapy had a significant difference in severity, found in levofloxacin therapy ( $p = 0,034$ ); oseltamivir ( $p = 0,030$ ); favipiravir ( $p = 0,027$ ); remdesivir ( $p = 0,009$ ) and spironolactone ( $p = 0,034$ ).

**Keywords:** severity disease; comorbid hypertension; therapy for Covid-19

---

## 1. Pendahuluan

Infeksi Covid-19 pada penyakit sirkulasi darah menunjukkan kematian tertinggi pada penyakit hipertensi. Menurut penelitian yang diterbitkan oleh *European Heart Journal*, pasien hipertensi mendapatkan risiko dua kali lipat mengalami kematian akibat Covid-19 dibanding dengan pasien tanpa tekanan darah tinggi (Schiffrin *et al.*, 2020). WHO melansir pada bulan Juli 2021 total kasus terinfeksi Covid-19 diseluruh dunia mencapai 181.722.790 kasus, dengan kematian mencapai 3.865.738 kasus (World Health Organization, 2020). Saat ini negara dengan kasus tertinggi adalah Amerika Serikat sebanyak 33.317.803 kasus. Penyebaran kasus infeksi Covid-19 oleh Tim Satgas Covid-19 mengungkapkan penyebaran kasus terinfeksi Covid-19 di Indonesia hingga Juli 2021 mencapai 2.203.108 kasus, dengan kasus tertinggi terjadi di provinsi DKI Jakarta sebanyak 482.964 kasus (Kemenkes RI, 2020a)

Kematian akibat Covid-19 menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Amerika Serikat terjadi peningkatan infeksi pada pasien yang rentan termasuk lansia dan pasien dengan komorbid, seperti : penyakit pernapasan, penyakit sirkulasi darah, sepsis, obesitas, diabetes mellitus dan gagal ginjal (Wang *et al.*, 2020b). Pada bulan Juni 2020, kematian di Amerika Serikat akibat Covid-19 dengan komorbid hipertensi mencapai 5-27% (Richardson *et al.*, 2020). Bagi pasien dengan kategori ringan, terapi suportif lebih sangat diharapkan masyarakat karena menajamen tatalaksana pengobatan mudah dan tidak rumit. Terapi farmakologi pada penanganan Covid-19 masih perlu dilakukan monitoring pengobatan yang kontinyu, berhubungan penggunaan obat tersebut masih diluar perizinan (*drug off label*) dan tahap uji percobaan secara klinis sehingga ketidakrasionalan dapat terjadi, seperti: waktu dan lama pemberian obat yang tidak memadai, cara pemberian obat, penggunaan dalam dosis yang kurang (Mahmood *et al.*, 2016). Terapi antiviral sebagian besar masih dijadikan terapi utama dalam penggunaan Covid-19 bagi pasien rawat inap yang menjalani keperawatan dirumah sakit seperti Azithromycin, remdesivir, osetalmivir, favipiravir serta terapi suportif sebagai komplement (antagonis H2-reseptor, pump proton inhibitor, analgetik, vitamin dosis tinggi dll) dalam rangka mambantu peningkatan infeksi pemulihan Covid-19 (Bajwah *et al.*, 2020).

Ilmu pengetahuan telah berkembang, penting bagi peneliti untuk memahami pola pengobatan terapi Covid-19 setiap waktunya. Sejauh ini penelitian yang dilakukan Lin *et al*, (2020) tentang pola terapi Covid-19 berdasarkan derajat keparahan penyakit, terdapat 23% termasuk dalam level 5 dibandingkan dengan tingkat keparahan level 1, penggunaan sebagian besar obat Covid-19 turun secara substansial namun penggunaan remdesivir dan antikoagulan meningkat. Adapun penelitian terapi Covid-19 yang berhubungan dengan derajat komorbid hipertensi terhadap tingkat derajat keparahan penyakit masih belum banyak ditemukan sehingga penulis tertarik ingin meneliti ini guna mendapatkan gambaran persebaran terapi Covid-19 menjadikan dasar acuan dalam terapan keilmuan tentang pengkajian dan monitoring pengobatan.

RSJPD Harapan Kita salah satu rumah sakit pusat dalam menangani kasus Covid-19 dengan status komorbid hipertensi dan penyakit kronik lainnya yang paling terbanyak ditemukan dan ditangani kasusnya. Pada penelitian ini bertujuan untuk memahami faktor-faktor yang mempengaruhi derajat keparahan penyakit dan peneliti juga berusaha untuk melakukan pengkajian karakteristik terapi Covid-19 dan antihipertensi berdasarkan derajat keparahan penyakit serta kesesuaian terapi pasien Covid-19 dengan status komorbid hipertensi.

## **2. Bahan dan Metode**

Penelitian dilaksanakan di RSJPD Harapan Kita selama bulan Maret sampai dengan Juli 2021 dengan persetujuan Etik Nomor LB 02.01/VII/545/KEP 33/2021. Penelitian ini selama pandemi Covid-19 menggunakan desain *retrospective*. Pengambilan data berisi informasi sosio demografis dan penggunaan terapi Covid-19 dan antihipertensi serta dosis dan frekuensi pemberian terapi Covid-19. Kriteria inklusi terdapat hasil temuan diagnosis klinik swab PCR positif, pasien yang menjalani pengobatan Covid-19 selama bulan November 2020-April 2021, pasien mendapatkan antihipertensi, derajat keparahan penyakit dengan melihat perlu atau tidaknya kebutuhan perawatan menggunakan oksigen tambahan berdasarkan nilai saturasi oksigen serta pengukuran tekanan darah terkontrol selama perawatan. Kriteria eksklusi pada penelitian tersebut yaitu data rekam medik tidak lengkap.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu pasien yang telah memenuhi persyaratan inklusi dan eksklusi dijadikan pada subjek penelitian. Jumlah sampel penelitian dapat dihitung berdasarkan rumus jumlah minimum sampel dilihat pada Persamaan 1. Jumlah sampel yang dihitung sebanyak 34 orang. Pada penelitian ini derajat keparahan penyakit dibagi menjadi dua bagian yaitu : derajat sedang yaitu pasien mendapatkan perawatan, tetapi tidak memerlukan terapi oksigen tambahan. Bagian ke dua adalah pasien

mendapatkan perawatan dengan kondisi mendapatkan oksigen tambahan sesuai dengan status tercantum dalam rekam medis pasien atau sebaliknya (Li *et al.*, 2021).

Peneliti menilai karakteristik sosiodemografis (jenis kelamin, usia, riwayat status merokok, asal suku/ ras), pola pemberian terapi suportif Covid-19, pola terapi antihipertensi, lama perawatan, tanda vital laboratorium (*heart rate*, saturasi oksigen serta suhu badan). Pada karakteristik penggunaan terapi Covid-19 terdapat penggunaan berdasarkan kelas terapi antibiotik, antiviral terapi suportif (multivitamin dan mineral dosis tinggi, analgetik, mukolitik, antiinflamasi, antikoagulan) serta antihipertensi (Diuretik, ACE Inhibitors, calcium channel blocker, angiotensin renin blocker, betablocker, vasodilator) yang dihubungkan dengan derajat keparahan pasien.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times 2\sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)}$$

**Persamaan 1.** Rumus jumlah minimum sampel. Keterangan: n = Banyaknya (jumlah) sampel pada tiap kelompok,  $Z\beta$  = Kekuatan penelitian (80%=0,84),  $Z\alpha$  = Nilai baku distribusi normal ( $\alpha$  5%=1,645),  $\sigma$  = Standar deviasi gabungan (1,28);<sup>17</sup>,  $\mu_1 - \mu_2$  = Selisih minimal rata-rata antara kedua.

Peneliti menganalisis secara statistik beberapa variabel independen dan dependen dengan cara Analisis univariat dan bivariat. Untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien infeksi Covid-19 dengan status komorbid berdasarkan derajat keparahan sebagai variabel independen (bebas) terdapat : jenis kelamin, usia, status merokok, terapi oksigen, jenis lama perawatan, terapi suportif, dan tanda vital laboratorium saturasi O<sub>2</sub>, suhu temperature, *heart rate*. Variabel dependent (terikat) terdapat pada derajat keparahan penyakit. Analisis statistik yang digunakan adalah Analisis *Chi-Square*, model analisis tersebut dipilih karena jumlah variabel bebas yang diteliti lebih dari satu dengan variabel derajat keparahan sebagai variabel terikatnya. Kemudian melalui analisis *Chi-Square* yang dihasilkan serta signifikansi maka akan diperoleh variabel bebas mana yang paling berhubungan terhadap derajat keparahan.

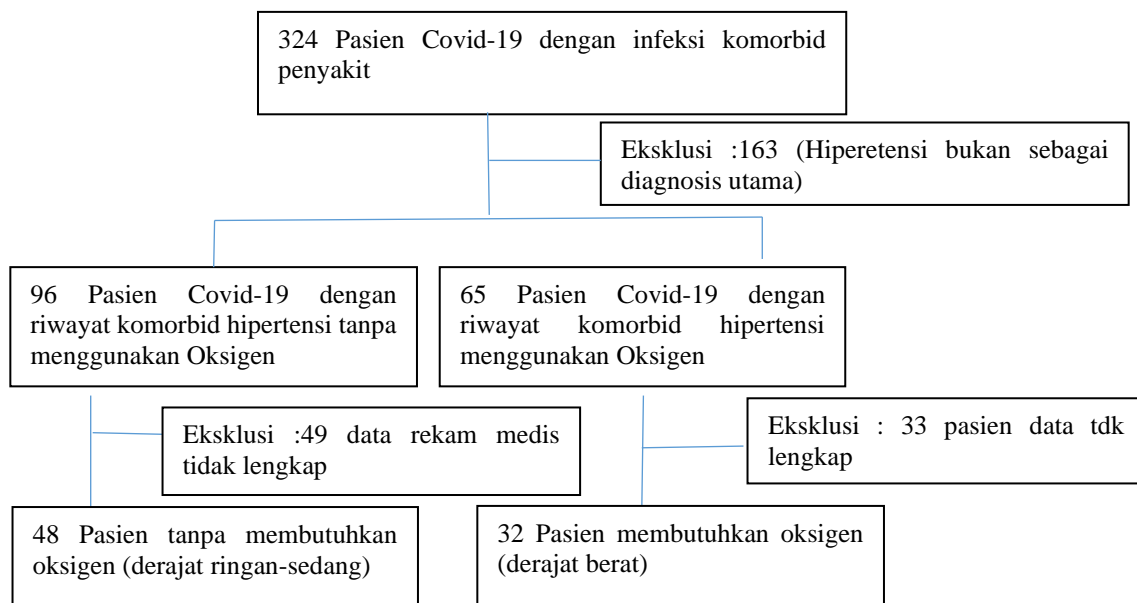
Persentase kesesuaian resep dianalisis berdasarkan indikator kesesuaian peresepan yang tercantum pada *guidelines* atau protokol tata laksana Covid 19 edisi ke-2 (Burhan *et al.*, 2020). Pengolahan data dalam penelitian ini menggunakan rumus dapat dilihat pada Persamaan 2. Penentuan kesesuaian peresepan jenis obat pada pasien rawat inap dengan *guidelines* tata laksana Covid 19 Edisi ke-2 dikategorikan sesuai apabila yang diresepkan 100% terdapat dalam *guidelines*.

$$\text{Kesesuaian terhadap } \textit{guidelines} = \frac{\text{Jumlah peresepan obat sesuai } \textit{guidelines} \times 100\%}{\text{Jumlah peresepan obat yang ditulis}}$$

**Persamaan 2.** Pengolahan data dalam penelitian dengan kesesuaian terhadap *guidelines*.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Pasien yang tercatat dalam peneliti ini dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 80 pasien. Adapun alur perolehan sampel dapat dilihat pada Gambar 1. Peneliti menganalisis beberapa variabel bebas (jenis kelamin, usia, status merokok, terapi oksigen, jenis lama perawatan, terapi suportif, dan tanda vital laboratorium saturasi O<sub>2</sub>, suhu temperature, *heart rate*) dan variabel terikat (derajat keparahan penyakit) dengan cara Analisis univariat dan bivariat, sebagai variabel independen terdapat : jenis kelamin, usia, status merokok, terapi oksigen, jenis lama perawatan, terapi suportif, dan tanda vital laboratorium (saturasi O<sub>2</sub>, suhu temperature, heart rate). Adapun karakteristik sosiodemografi terdapat pada Tabel 1.



**Gambar 1.** Alur pengambilan sampel pasien Covid-19 dengan infeksi komorbid penyakit.

Penelitian memiliki responden jenis kelamin laki-laki (56,31%) dengan proporsi yang sebanding terhadap tingkat keparahan (membutuhkan O<sub>2</sub>) sebanyak 28,78% dan tanpa membutuhkan O<sub>2</sub> sebanyak 27,52%. Penelitian sejalan oleh Lin *et al.*, (2020) dengan proporsi laki-laki yang terbanyak terinfeksi Covid-19 yang dirawat inap disalahsatu rumah sakit amerika serikat (Lin *et al.*, 2020). Sebuah studi penelitian baru-baru ini telah mengumpulkan sampel plasma dari 331 pasien positif Covid-19, mereka menemukan bahwa proporsi dari sampel laki-laki lebih rentan terinfeksi Covid-19, salah satunya adalah laki-laki memiliki sel mast yang menghasilkan mediator inflamasi yang lebih sedikit dan mereka sering mengalami gangguan kekebalan tubuh dibandingkan perempuan. Sel mast adalah sel imun pertama yang diaktifkan sebagai respons terhadap infeksi sel-sel parasit dan sangat penting untuk mengatur respons imun yang diperlukan untuk melawan infeksi dan untuk membentuk kekebalan tambahan untuk mencegah infeksi selanjutnya (Gauvreau & Denburg, 2015). Karena inilah, sistem kekebalan perempuan lebih unggul, sehingga sel mast ini dapat memberikan respons kekebalan

dibandingkan pria (Lin *et al.*, 2020). Selain itu, faktor status komorbid banyak dialami laki-laki yang terinfeksi covid di rumah sakit, sehingga sebagian besar mereka memiliki status penyakit hipertensi. Frekuensi kategori usia pasien, rentang usia produktif (kurang dari/< 58 tahun) paling banyak terinfeksi Covid-19 sebanyak 56,30%. Rentang usia juga memiliki poporsi yang sebanding antara pasien yang tanpa membutuhkan oksigen (32,53%) dengan pasien yang membutuhkan oksigen (23,77%). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa berdasarkan survei nasional Cina menunjukkan 44,6% dari populasi berusia 55-64 tahun memiliki hipertensi (Caillon *et al.*, 2021). dan 45,2% dari populasi Italia berusia 60-69 tahun mempunyai riwayat hipertensi. Peningkatan terinfeksi Covid-19 pada usia tua juga terkait dengan kemungkinan seseorang memiliki penyakit penyerta di usia yang lebih tua. Selain itu juga di usia yang lebih tua, sistem kekebalan tubuh menurun (Shibata *et al.*, 2020).

Hasil dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa selain terlihat karakteristik demografis pasien, peneliti mengamati karakteristik terapi Covid-19 terhadap derajat keparahan pasien. Proporsi terbanyak pada pola pemberian terapi penunjang (suportif) terlihat pada pasien yang mendapatkan obat kurang dari 5 jenis sebanyak 78,75%. Terdapat perbedaan yang bermakna antara pola pemberian terapi suportif Covid-19 terhadap derajat keparahan pasien dengan nilai  $p=0,034$  ( $p < 0,05$ ). Terapi suportif diperlukan untuk menunjang kesembuhan dan mencegah terjadinya perburukan pada pasien yang terinfeksi Covid-19 (Barlow *et al.*, 2020). Manifestasi secara umum sama seperti penyakit flu (*flu like syndrom*). Semakin banyak terapi suportif digunakan semakin banyak gejala yang dialami oleh pasien Covid-19 (Bajwah *et al.*, 2020).

Proporsi pasien dengan derajat keparahan sedang lebih besar dibandingkan dengan pasien dengan derajat perawatan berat yaitu memiliki lama perawatan pasien Covid-19 selama  $\leq 14$  hari perawatan sebesar 50,00%. Hubungan nilai yang signifikan terdapat pada beberapa variabel tersebut dengan  $p=0,024 < 0,05$ , sehingga terdapat perbedaan yang bermakna antara lama perawatan terhadap derajat keparahan pasien Covid-19 dengan status komorbid hipertensi. Pasien yang mendapatkan perawatan  $\leq 14$  hari lebih berpeluang cepat sembuh 2,4 kali dibandingkan dengan pasien infeksi Covid-19 status komorbid hipertensi dengan derajat keparahan berat. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang mengungkapkan bahwa faktor yang berpengaruh terhadap lama hari rawat adalah keadaan klinis pasien, tindakan medis, jenis kasus penyakit kronis yang diderita serta usia pasien (Toh *et al.*, 2017). Pada pasien infeksi Covid-19 dengan derajat keparahan sedang dimana pasien yang tidak memerlukan kebutuhan oksigen akan memiliki manifestasi klinis yang lebih ringan dibandingkan dengan pasien Covid-19 dengan derajat keparahan berat yang membutuhkan oksigen, apalagi ditambah memiliki status

komorbid hipertensi sehingga butuh observasi terapi dan perawatan yang lebih serius sesuai protokol pengobatan Covid-19.

Proporsi pasien Covid-19 yang tidak mendapatkan kebutuhan oksigen tercatat pada status rekam medis pasien lebih banyak (75,00%) dibanding proporsi pasien yang mendapatkan kebutuhan oksigen (25,00%), hal ini dapat terlihat pada nilai luaran klinis pasien yang hampir sebagian besar mendapatkan nilai saturasi  $O_2 > 93\%$  sebesar 51,25%. Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai klinis saturasi oksigen terhadap derajat keparahan pasien Covid-19 dengan nilai  $p\text{-value } 0,008 < 0,005$ . Pasien dengan derajat keparahan sedang atau tanpa mendapatkan kebutuhan oksigen, terdapat nilai saturasi oksigen  $> 93\%$  lebih banyak 5,625 kalinya dibandingkan derajat keparahan penyakit dengan kategori berat. Pada pedoman atau protokol Covid-19, hal ini telah sesuai tatalaksana kasus Covid-19 dengan riwayat pneumonia berat dan sedang yang menimbulkan gejala demam dan tanda klinis saturasi oksigen ( $SpO_2$ )  $< 93\%$  maka pasien tetap membutuhkan oksigen (World Health Organization, 2021).

Data penggunaan terapi Covid-19 dan antihipertensi pada pasien komorbid hipertensi ditunjukkan pada Tabel 2. Proporsi pasien dengan derajat keparahan sedang (dirawat tanpa membutuhkan oksigen) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan derajat keparahan berat (membutuhkan oksigen). Proporsi penggunaan terapi azithromycin pada pasien rawat inap dengan status derajat keparahan sedang mendapatkan nilai terapi yang lebih besar (72,50%) dibandingkan pada derajat keparahan berat yang menggunakan oksigen (27,50%). Namun sebaliknya pada terapi levofloxacin memiliki proporsi pemberian diberikan pada pasien dengan derajat keparahan berat (6,25%). Terdapat hubungan yang bermakna penggunaan levofloxacin terhadap derajat keparahan berat pada pasien infeksi Covid-19 dengan status komorbid hipertensi dengan nilai  $p\text{-value } 0,034 < 0,05$ .

Obat levofloxacin memberikan nilai terapi pada pasien dengan derajat lebih berat 1,7 kalinya dibandingkan pasien yang diberikan pada derajat sedang. Hal ini sesuai dengan salah satu penelitian yang mengungkapkan bahwa levofloxacin dapat efektif jika pasien Covid-19 memiliki infeksi sekunder dengan dosis pengobatan  $1 \times 750$  mg dengan lama terapi pengobatan 5-7 hari. Sebuah penelitian *in silico* baru-baru ini menunjukkan golongan fluoroquinolones seperti ciprofloxacin dan levofloxacin mempunyai kemampuan yang kuat untuk mengikat protease utama (Mpro) SARS-CoV-2, menunjukkan bahwa golongan tersebut dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2 (Marciniec *et al.*, 2020). Selain itu, golongan fluoroquinolones menunjukkan sebagai tindakan imunomodulator yang mengarah kepada melemahnya respon inflamasi melalui penghambatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$ , seperti yang ditunjukkan dalam studi eksperimental dan klinis (Dalhoff, 2005).



Proporsi pemberian obat kelas terapi antiviral sebagian besar memiliki tingkat pemberian yang signifikan terhadap derajat keparahan penyakit. Dari ketiga pemberian antiviral yang terdiri dari oseltamivir ( $p=0,030<0,05$ ), favipiravir ( $p=0,027<0,05$ ) serta remdesivir ( $p=0,009 < 0,05$ ). Pemberian ketiga jenis antiviral signifikan memberikan pengaruh terhadap derajat keparahan pasien Covid-19.

Antiviral berdasarkan mekanisme kerja merupakan terapi preventif dalam mengatasi infeksi influenza A dan B. Terapi oseltamivir dapat menghambat neromidase virus influenza sehingga tidak terbentuk proses replikasi virus baru. Obat tersebut dapat digunakan empirik sebagai lini awal pandemi Covid-19 sehingga dibutuhkan perbedaan gejala Covid-19 (Wu *et al.*, 2020). Saat ini penatalaksanaan oseltamivir dapat diberikan apabila pada pasien yang diduga atau suspek Covid-19 atau influenza dengan dosis pemberian 2x75 mg. Pemberian remdesivir dan favipiravir pada penelitian ini sudah tepat dilakukan dengan tepat, karena sebagian besar diberikan pada pasien dengan derajat keparahan dengan kategori sedang. Remdesivir merupakan analog nukleotida adenin dengan aktivitas antiviral spektrum luas terhadap berbagai virus RNA, seperti SARS, MERS, dan Ebola. Remdesivir mengalami konversi metabolik yang efisien dalam sel dan jaringan menjadi metabolit nukleosida trifosfat aktif yang menghambat *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) virus, tetapi tidak menghambat RdRp pasien. Hal ini menyebabkan sintesis RNA berhenti secara prematur. Dengan demikian remdesivir menghambat Covid-19 pada stadium awal replikasi virus (Wang *et al.*, 2020a). Dosis pemakaian favipiravir hari pertama selama loading dose sebesar 2x1600 mg; dan hari ke 2-5 sebesar 2x600 mg. Adapun dalam pemberian remdesivir dilakukan dengan dosis pemakaian 200 mg iv drip/3 jam atau 1x 100 mg iv drip/hari selama 9-13 hari pengobatan (Beigel *et al.*, 2020).

Pemberian kelas terapi suportif hampir sebagian besar memiliki nilai hubungan yang bermakna terhadap nilai derajat keparahan pasien Covid-19, antara lain : multivitamin ( $p=0,026<0,05$ ), analgetik ( $p=0,043<0,05$ ), inflamasi steroid ( $p=0,036<0,05$ ) serta antikoagulan ( $p=0,010<0,05$ ). Pemberian Antikoagulan memiliki salahsatu proporsi terbesar yang paling banyak diresepkan untuk pasien dengan derajat keparahan berat (4,59%), demikian pula pada kelas terapi pemberian inflamasi kortikosteroid sebesar 3,27%. Proporsi kesesuaian peresepan berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian terapi Covid-19 pada pasien komorbid hipertensi sebanyak 99,03 %. Pengkajian kesesuaian terapi suportif dan antihipertensi dapat terlihat pada Tabel 3.

**Tabel 1.** Karakteritik sosiodemografi dan terapi pada pasien Covid-19 dengan komorbid hipertensi terhadap derajat keparahan penyakit.

Karakteristik Sosiodemografi dan Terapi	Derajat Keparahan		Total (n=80) dan Presentase (%)	p-value	OR
	Sedang dan Dirawat tanpa membutuhkan Oksigen	Berat dan membutuhkan bantuan oksigen			
<b>1. Jenis Kelamin</b>					
– Perempuan	25 (31,28)	10 (12,51)	35 (43,79)	0,066	3,386
– Laki-laki	23 (28,78)	22 (27,52)	45 (56,31)		
<b>2. Usia</b>					
– Produktif (≤58 tahun)	26 (32,53)	19 (23,77)	45 (56,30)	0,645	0,212
– Non Produktif (>58 tahun)	22 (27,53)	13 (16,27)	35 (43,80)		
<b>3. Riwayat status Merokok</b>					
– Ya, Merokok	12 (15,00)	10 (12,50)	22 (27,50)	0,540	0,376
– Tidak merokok	36 (45,00)	22 (27,50)	58 (72,50)		
<b>4. Pola Pemberian Terapi Suportif Covid-19</b>					
– ≤ 5 macam Obat	34 (42,50)	29 (36,25)	63 (78,75)	0,034*	2,625
– > 5macam Obat	14 (17,50)	3 (3,75)	17 (21,25)		
<b>5. Pola Terapi Antihipertensi</b>					
- Pola Tunggal	3 (3,75)	1 (1,25)	4 (5,00)	0,530	0,415
- Pola Kombinasi (sesama antihipertensi)	45 (56,25)	31 (38,75)	76 (95,00)		
<b>6. Lama Perawatan</b>					
– ≤14 hari	40 (50,00)	20 (25,00)	20 (25,00)	0,024*	2,478
– > 14 hari	8 (10,00)	12 (12,00)	60 (75,00)		
<b>7. Tanda vital laboratorium Heart rate, bpm</b>					
– ≤ 100	10 (12,50)	3 (3,75)	13 (16,25)	0,174	1,852
– >100	38 (47,5)	29 (36,25)	67 (83,75)		
<b>8. Saturasi Oksigen (%)</b>					
– ≤ 93	7 (8,75)	13 (16,25)	20 (25,00)	0,008*	5,625
– >93	41 (51,25)	19 (23,75)	60 (75,00)		
<b>9. Temperatur, (°C)</b>					
– <37,4	38 (47,50)	21 (26,25)	59 (73,75)	0,084	1,819
– ≥37,4	10 (12,50)	11 (13,75)	21 (26,25)		

**Tabel 2.** Karakteristik terapi Covid-19 dan antihipertensi berdasarkan derajat keparahan pasien.

Penggunaan Terapi Covid-19 dan Antihipertensi	Derajat Keparahannya		Derajat Keparahannya	OR
	Sedang dan Dirawat tanpa membutuhkan Oksigen	Berat dan Dirawat membutuhkan Oksigen		
<b>1. Kelas Terapi Antibiotik</b>				
a. Azithromycin 500 mg	58 (72,50%)	16 (27,50%)	0,109	1,619
b. Levofloxacin	3(3,75%)	5 (6,25 %)	0,034*	1,739
<b>2. Kelas Terapi Antiviral</b>				
a. Oseltamivir kapsul 75 mg	35 (43,75%)	11 (13,22%)	0,030*	1,345
b. Favipiravir tablet 200mg	12 (15,00%)	10 (12,02%)	0,027*	2,239
c. Remdesivir injeksi serbuk 100mg dan 200 mg	8 (10,00%)	5(6,01)	0,009*	3,189
<b>3. Kelas Terapi Suportif</b>				
a. Multivitamin dan Mineral	55 (36,91%)	25 (16,39%)	0,026*	2,087
b. Analgetik	12 (8,05%)	9 (5,90%)	0,043*	2,345
c. Mukolitik	13 (8,72%)	6 (3,93%)	0,370	0,289
d. Antiinflamasi	4 (2,68%)	5 (3,27%)	0,036*	1,540
e. Antikoagulan	3 (2,01%)	7 (4,59%)	0,010*	3,347
<b>4. Kelas terapi Antihipertensi</b>				
a. Diuretik	18 (10,71)	14 (8,58)	0,034*	2,099
b. ACE Inhibitors	30 (18,41)	12 (7,35)	0,245	0,191
c. Calcium Chanel Blocker	26 (15,94)	6 (3,68)	0,242	0,210
d. Angiotensin Renin Blocker	14 (8,58)	4 (2,45)	0,146	1,529
e. Betablocker	29 (17,78)	7 (5,32)	0,243	0,194
f. Vasodilator	2 (1,23)	1 (0,61)	0,667	0,577

**Tabel 3.** Kesesuaian dosis dan frekuensi penggunaan terapi Covid-19.

Golongan obat	Nama obat	Dosis & Frekuensi pada rekam medis	Jumlah Peresepan (R/)	Dosis & frekuensi pada Guideliness	Keterangan Sesuai (S) dan Tidak sesuai (TS)	Persentase kesesuaian
Antibiotik	Azithromycin 500mg	1x500mg @5hari	74	Azithromisin 1x500mg perhari selama 5hari	S (74);TS (0)	100
	levofloxacin 500mg	1x500mg	3	Levofloxacin diberikan per oral 5-7hari dan 750mg/24jam per IV	S (3);TS (0)	100
	levofloxacin 750mg/150ml	750mg/24jam	5	Levofloxacin diberikan per oral 5-7hari dan 750mg/24jam per IV	S (5); TS (0)	100
Antivirus	Favipiravir 200mg	2x1600mg -> 2x600mg	22	Favipiravir sediaan 200mg <i>loading dose</i> hari ke-1 1600mg/12jam dan hari ke 2-5 2x600mg	S (22);TS (0)	100
	Oseltamivir 75 mg	2x75mg	45	Oseltamivir 75mg/12jam peroral 5-7harik,	S (45);TS (0)	100
	Remdesivir 100mg dan 200 mg	1x100mg	13	Remdesivir Hari ke-1 200mg IV dilanjutkan	S (13);TS (0)	100
Vitamin	Vitamin C 500mg	sehari 1-2tab	71	Tablet vitamin C non acidic 500mg/6-8jam atau tablet isap vitamin C500mg/12jam	S (71);TS (0)	100
	Vitamin C 500mg/5ml	2x500mg	3	Dewasa 100-250mg 1-2x sehari diberikan secara iv	S (3);TS (0)	100
	Vitamin C 1000mg/5ml	1x1000mg	9	Dewasa 100-250mg 1-2x sehari diberikan secara iv	S (9);TS (0)	100

Golongan obat	Nama obat	Dosis & Frekuensi pada rekam medis	Jumlah Peresepan (R/)	Dosis & frekuensi pada Guideliness	Keterangan Sesuai (S) dan Tidak sesuai (TS)	Persentase kesesuaian
	Vitamin D3 + Calcium 1000IU	1x1000IU	15	Dewasa dan anak > 12tahun sebagai suplemen	S (15);TS (0)	100
	Vitamin D3 1000IU	2x1 tab	9	400-1000IU/hari	S (9);TS (0)	100
	Multivitamin Dosis Tinggi + Zinc	sehari 1-3tablet	9	dewasa 1 kaplet selaput perhari	S (9);TS (0)	100
	Paracetamol 500mg	1x500mg & 3x500mg	15	Dewasa 500mg-1000mg perkali, diberikan tiap 4-6jam. Maksimal 4g perhari	S (15);TS (0)	100
Analgesik & Antipiretik	Paracetamol Infus 1gr/100ml	3x1gr	6	Dws dan remaja bb>50kg 100ml selama 15menit, maksimal 4g/hr	S (6);TS (0)	100
	Asetil sistein 200mg	3x200mg	19	Dewasa dan anak >14tahun 1kapsul 2-3xsehari (setara dengan 400-600mg/hari)	S (19);TS (0)	100
Mukolitik						
	Dexamethasone 5mg/ml	2x6mg perhari secara iv dan 3 x 0,5	8	sebagai terapi covid dosis 6mg/24jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain metal prednisolon 32 mg/hari atau hidrokortison 160 mg.	S (8);TS (1) Sub dosis lazim =2x0,5 mg	88,88
Antiinflamasi						
	Enoxaparin sodium 0.4mg/0.4ml	1-2x0.4ml	10	Enoxaparin 40mg 2xsehari subkutan	S (10);TS (0)	100,00
Rata-rata Persentase kesesuaian						99,03

Resep yang tidak sesuai dengan pemberian kelas terapi kortikosteroid terjadi pada satu pasien yang mendapatkan terapi deksametason dengan sub dosis lazim  $3 \times 0,5$  mg atau 1.5 mg/perhari < 6 mg/hari. Namun pada pemberian terapi inflamasi kortikosteroid lain, pasien sudah mendapatkan kesesuaian dosis dan frekuensi sesuai *guidelines* protokol Covid-19 (Kemenkes RI, 2020b). Pasien yang menerima kortikosteroid memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat keparahan berat atau memerlukan bantuan oksigen 1,5 kalinya dibandingkan dengan pasien yang hanya mengalami derajat keparahan sedang. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian lainnya yang mengungkapkan bahwa pasien Covid-19 dengan derajat keparahan berat dapat diberikan pengobatan kortikosteroid dapat memberikan penurunan angka kematian relative besar sebanyak 21% (Alhazzani *et al.*, 2020).

Pemberian terapi deksametason pada dosis 6 mg selama 24 jam dengan lama pengobatan sepuluh hari pemberian golongan glukokortikoid lainnya seperti metil prednisolon dengan derajat berat dengan bantuan oksigen atau bantuan mekanik ventilator (Shang *et al.*, 2020). Pada pemberian antikoagulan, pasien Covid-19 dengan status derajat berat memiliki nilai hubungan yang bermakna sebesar 3,3 kalinya dibandingkan pada pasien dengan status derajat sedang. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya, mengungkapkan bahwa pasien yang terekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis membutuhkan perawatan di rumah sakit dengan status derajat keparahan sedang maupun berat. Pasien yang menerima antikoagulan mengalami penurunan angka kematian (Tang *et al.*, 2020). Heparin memiliki sifat anti-inflamasi dan juga dapat menghambat perlekatan virus melalui perubahan konformasi pada reseptor permukaan SARS-CoV-2 Spike S1 (Mycroft-West *et al.*, 2020). Penilaian resiko perdarahan harus termonitoring secara ketat dan harus dilakukan evaluasi pada kelainan sistem organ serta nilai komorbid dengan resiko perdarahan dan sejenisnya. Kontra indikasi (absolute relative) dengan perdarahan aktif, status alergi heparin, jumlah nilai trombosit lebih dari  $25.000/\text{mm}^3$  serta hepatotoksis berat, pemberian antikoagulan profilaksis yaitu Heparin BM rendah (LMWH) dengan dosis standar  $1 \times 0,4$  cc sub kutan atau *unfractionated heparin* (UFH) 5000 unit 2 kali sehari secara sub kutan (Shi *et al.*, 2020).

Penelitian lain terdapat beberapa kontroversi penggunaan ACE inhibitors dan ARB yaitu memberikan dampak positif terhadap derajat keparahan penyakit Covid-19. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gurwitz (2020) mengungkapkan bahwa penurunan regulasi ACE-2 di paru mengakibatkan dominasi ACE dengan cara peningkatan akumulasi angiotensin II dan menyebabkan cedera paru melalui angiotensin II tipe 1 reseptor (AT1R). Hasil pembentukan ACE-2 yaitu angiotensin 1-7, dari angiotensin II sehingga dapat mengurangi efek inflamasi dan meningkatkan potensi antiinflamasi dari angiotensin 1-7 tersebut yang akhirnya mengurangi

derajat cedera paru dan mencegah timbulnya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Bahkan sebuah studi di European Society of Cardiology (ESC) yang mengungkapkan bahwa pengaruh buruk ACEI dan ARB terhadap pasien infeksi Covid-19 dengan komorbid hipertensi belum dipastikan berbahaya sehingga merekomendasikan dokter dan pasien tetap melanjutkan terapi antihipertensi (Sun *et al.*, 2020).

Golongan *calcium channel blocker* (CCB) memiliki nilai perbedaan yang tidak bermakna terhadap derajat keparahan penyakit, hal ini sejalan pada penelitian yang dilakukan oleh Alsagaff *et al.*, (2021) menjelaskan bahwa sebagian besar dari sampel penelitian sebanyak 119.298 pasien dari 31 studi penelitian yang dimasukkan dalam meta-analisis, hanya 23 studi menunjukkan bahwa pemberian CCB tidak berhubungan dengan luaran mortalitas pasien Covid-19. Namun, analisis sub-grup khusus pada pasien hipertensi yang menyertakan 10 studi menunjukkan hasil luaran mortalitas yang lebih rendah pada pengguna CCB. Analisis untuk mengetahui hubungan penggunaan CCB dan derajat keparahan pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dengan mengikutsertakan 7 studi menunjukkan bahwa penggunaan CCB tidak berhubungan dengan derajat keparahan pasien Covid-19.

Salah satu antihipertensi yang memiliki kebermaknaan terhadap tingkat derajat keparahan pasien Covid-19 adalah penggunaan obat diuretik dari spironolakton (nilai  $p=0,034$ ). Hal ini sejalan dengan penelitian Cadegiani *et al.*, (2020) mengungkapkan bahwa terdapat reseptor ACE 2, sistem RAAS dan TMPRSS2 hal yang sangat mempengaruhi ketidakefektifitasan SARS Cov-2 secara intrasel. Pasien dengan riwayat tekanan darah tinggi dan kegemukan (obesitas) memiliki ketidaknormalan pada reseptor ekspresi, namun demikian pada TMPRSS2 akan terjadi ekspresi berlebihan jika terpapar oleh hormon androgen. Golongan diuretik spironolakton, kelas mineralkortikoid mengakibatkan efek antagonis reseptor androgen, antihipertensi, kardioprotektif dan nefroprotektif (Cadegiani *et al.*, 2020). Pada penelitian ini pasien dengan komorbid hipertensi menggunakan salahsatu golongan obat hipertensi karena memiliki manfaat dalam memperbaiki keseimbangan ACE2 yang tersirkulasi dan terikat pada membrane, menghambat aktivasi TMPRSS2 yang termediasi androgen, serta memperbaiki disfungsi RAAS yang berpotensi mengurangi pematangan virus.(Kotfis *et al.*, 2021). Dosis rutin sipronolakton pada Covid-19, terdapat dua kali sehari 100 mg selama masa pengobatan lima hari (Kotfis *et al.*, 2021; Yartas *et al.*, 2020).

#### 4. Kesimpulan

Penggunaan terapi Covid-19 pada 80 pasien rawat inap dengan status komorbid hipertensi menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada pemberian terapi suportif Covid-19 ( $p=0,034$ ; OR 2,625), saturasi oksigen ( $p=0,008$ ; OR 5,625) serta lama perawatan pasien

( $p=0,024$ ;OR2,478) terhadap derajat keparahan penyakit. Keterbatasan pada penelitian ini adalah menggunakan satu gambaran rumah sakit sebagai sampel sehingga belum dapat mewakili semua rumah sakit yang ada. Periode penelitian terbatas pada periode satu semester sehingga diperlukan desain penelitian cohort prospektif. Proporsi kesesuaian peresepan berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian terapi Covid-19 pada pasien komorbid hipertensi sebanyak 99,03 %. Saran penelitian perlunya peninjauan monitoring terapi berdasarkan kajian klinis obat terutama monitoring efek samping obat dan interaksi obat.

### Ucapan Terimakasih

Terima kasih kami sampaikan kepada Poltekkes Kemenkes Jakarta 2 atas dukungan penelitian melalui perizinan penelitian mandiri tahun 2021 dan Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita kesediaan menjadi fasilitas penelitian.

### Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis ke-4 bekerja di RJPD Harapan Kita menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Greco, M., Laundry, M., Morgan, J.L., Kesecioglu, J., McGeer, A., Mermel, L., Mammen, M.J., Alexander, P.E., Arrington, A., Centofanti, J.E., Citerio, G., Baw, B., Memish, Z.A., Hammond, N., Hayden, F.G., Evans, L., dan Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Alsagaff, M. Y., Mulia, E. P. B., Maghfirah, I., Luke, K., Nugraha, D., Rachmi, D. A., Septianda, I., dan A'yun, M. Q. (2021). Association of calcium channel blocker use with clinical outcome of COVID-19: A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(5), 102210. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102210>
- Bajwah, S., Wilcock, A., Towers, R., Costantini, M., Bausewein, C., Simon, S. T., Bendstrup, E., Prentice, W., Johnson, M. J., Currow, D. C., Kreuter, M., Wells, A. U., Birring, S. S., Edmonds, P., dan Higginson, I. J. (2020). Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *European Respiratory Journal*, 55(4), 2000815. <https://doi.org/10.1183/13993003.00815-2020>
- Barlow, A., Landolf, K. M., Barlow, B., Yeung, S. Y. A., Heavner, J. J., Claassen, C. W., dan Heavner, M. S. (2020). Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(5), 416–437. <https://doi.org/10.1002/phar.2398>
- Bean, D. M., Kraljevic, Z., Searle, T., Bendayan, R., Kevin, O., Pickles, A., Folarin, A., Roguski, L., Noor, K., Shek, A., Zakeri, R., Shah, A. M., Teo, J. T. H., dan Dobson, R. J. B. (2020). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *European Journal of Heart Failure*, 22(6), 967–974. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1924>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A.,



- Short, W. R., Touloumi, G., Lye, D. G., Ohmagari, N., Oh, M., Ruiz-Palacios, G. M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M. G., Atmar, R. L., Creech, B., Lundgren, J., Babiker, A. G., Pett, S., Neaton, J. D., Burgess, T. H., Bonnett, T., Green M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., dan Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Burhan, E., Dwi Susanto, A., Isbaniah, F., Aman Nasution, S., Ginanjar, E., Wicaksono Pitoyo, C., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa Juzar, D., Kamsul Arif, S., Lolong Wulung, N. G., Muchtar, F., Pulungan, A. B., Ambara Sjakti, H., Prawira, Y., dan Dwi Putri. (2020). *PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 3*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).
- Cadegiani, F. A., Goren, A., dan Wambier, C. G. (2020). Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Medical Hypotheses*, 143, 110112. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110112>
- Dalhoff, A. (2005). Immunomodulatory Activities of Fluoroquinolones. *Infection*, 33(S2), 55–70. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-8209-8>
- Fang, L., Karakiulakis, G., dan Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Gauvreau, G. M., dan Denburg, J. A. (2015). Human Mast Cell and Basophil/Eosinophil Progenitors. In *Methods in Molecular Biology*. 1220, pp. 59–68). Humana Press Inc. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_4)
- Gurwitz, D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*, 81(5), 537–540. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Kemendes RI. (2020a). *Data Sebaran COVID-19 di Indonesia 2020*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://covid19.go.id/>
- Kemendes RI. (2020b). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease Covid-19 Revisi 5*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kotfis, K., Lechowicz, K., Drożdżal, S., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Wojdacz, T. K., Grywalska, E., Biernawska, J., Wiśniewska, M., dan Parczewski, M. (2021). COVID-19—The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals*, 14(1), 71. <https://doi.org/10.3390/ph14010071>
- Li, X., Zhong, X., Wang, Y., Zeng, X., Luo, T., dan Liu, Q. (2021). Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(5), e0250602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250602>
- Lin, K. J., Schneeweiss, S., Tesfaye, H., D'Andrea, E., Liu, J., Lii, J., Murphy, S. N., dan Gagne, J. J. (2020). Pharmacotherapy for Hospitalized Patients with COVID-19: Treatment Patterns by Disease Severity. *Drugs*, 80(18), 1961–1972. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01424-7>
- Mahmood, A., Elnour, A. A., Ali, A. A. A., Hassan, N. A. G. M., Shehab, A., dan Bhagavathula, A. S. (2016). Evaluation of rational use of medicines (RUM) in four government hospitals in UAE. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(2), 189–196.
- Marciniec, K., Beberok, A., Pęczak, P., Boryczka, S., dan Wrześniok, D. (2020). Ciprofloxacin and moxifloxacin could interact with SARS-CoV-2 protease: preliminary in silico analysis. *Pharmacological Reports*. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00169-0>
- Mycroft-West, C. J., Su, D., Li, Y., Guimond, S. E., Rudd, T. R., Elli, S., Miller, G., Nunes, Q. M., Procter, P., Bisio, A., Forsyth, N. R., Turnbull, J. E., Guerrini, M., Fernig, D. G.,

- Yates, E. A., Lima, M. A., dan Skidmore, M. A. (2020). SARS-CoV-2 Spike S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon interaction with low molecular weight heparins. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.068486>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., dan peneliti Consortium COVID 19 di Northwell (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Schiffirin, E. L., Flack, J. M., Ito, S., Muntner, P., dan Webb, R. C. (2020). Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*, 33(5), 373–374.
- Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., dan Cao, B. (2020). On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*, 395(10225), 683–684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shi, C., Wang, C., Wang, H., Yang, C., Cai, F., Zeng, F., Cheng, F., Liu, Y., Zhou, T., Deng, B., Vlodavsky, I., Li, J. P., dan Zhang, Y. (2020). The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Translational Science*. <https://doi.org/10.1111/cts.12880>
- Sun, M. L., Yang, J. M., Sun, Y. P., dan Su, G. H. (2020). Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 43(3). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., dan Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- Toh, H., Lim, Z., Yap, P., dan Tang, T. (2017). Factors associated with prolonged length of stay in older patients. *Singapore Medical Journal*, 58(3), 134–138.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., dan Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research*. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J., dan Wang, F. (2020). Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*.
- World Health Organization. (2020). *WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization. (2021). *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345356>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., dan McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483). <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Wu, R., Wang, L., Kuo, H.-C. D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P. J., Li, S., Hudlikar, R., Liu, X., Liu, Z., Poiani, G. J., Amorosa, L., Brunetti, L., dan Kong, A.-N. (2020). An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6(3), 56–70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
- Yartas Dumanli, G., Dilken, O., dan Urkmez, S. (2020). Use of Spironolactone in SARS-CoV-2 ARDS Patients. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 48(3), 254–255. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2020.569>





## **Analisis Kualitatif Mengenai Peran dan Perilaku Apoteker di Apotek Terkait Penggunaan Telefarmasi Selama Pandemi COVID-19**

**Anisa Dwi Sasanti<sup>1</sup>, Laksmi Maharani<sup>2\*</sup>, Nia Kurnia Sholihat<sup>2</sup>, Tunggul Adi Purwonugroho<sup>2</sup>, Ika Mustikaningias<sup>2</sup> dan Dewi Latifatul Ilma<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno No.41, Purwokerto, Indonesia, 53123.

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno No.41, Purwokerto, Indonesia, 53123.

\*email korespondensi: [laksmi.maharani@unsoed.ac.id](mailto:laksmi.maharani@unsoed.ac.id)

*Received 20 October 2021, Accepted 31 May 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** Pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19) menyebabkan perubahan pelayanan kesehatan. Upaya mengurangi penyebaran COVID-19 adalah menjaga jarak dan menghindari kerumunan. Pada layanan kesehatan, telefarmasi memberikan akses cepat dan kenyamanan yang baik. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi peran dan perilaku apoteker dalam penggunaan telefarmasi serta faktor-faktor yang mempengaruhi penerapan telefarmasi selama pandemi COVID-19. Penelitian dilakukan menggunakan metode non-eksperimental kualitatif fenomenologis melalui wawancara mendalam. Informan diambil hingga data jenuh dan diperoleh 5 informan. Wawancara dilakukan langsung maupun *online*. Keabsahan data melalui uji kredibilitas dengan *member checking*, uji transferabilitas dengan uraian rinci, uji dependabilitas dan uji konfirmabilitas melalui *peer debriefing*. Hasil wawancara dianalisis secara deskriptif dengan proses berpikir induktif. Peran apoteker dalam telefarmasi selama pandemi COVID-19 adalah memberikan layanan telefarmasi yang profesional, sedangkan perilaku apoteker adalah memanfaatkan telefarmasi untuk memberikan layanan farmasi klinik dan menggunakan media yang bervariasi. Faktor pendukung penerapan telefarmasi selama pandemi adalah kerja sama rekan sejawat dan keluarga pasien, peraturan terkait dukungan telefarmasi, dan pandemi COVID-19; sedangkan faktor penghambatnya adalah teknologi, hambatan finansial pasien, penerimaan pasien terhadap telefarmasi, keterbatasan sumber daya manusia dan waktu.

**Kata kunci:** apoteker; COVID-19; peran; perilaku; telefarmasi

**Abstract. Qualitative Analysis of Roles and Behaviours of Pharmacists Regarding The Use of Telepharmacy During COVID-19 Pandemic.** The coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic has led to changes in healthcare services. Efforts to reduce the transmission of COVID-19 are to maintain distance and avoid crowds. In health services, telepharmacy provides fast access and good convenience. This study aimed to explore the role and behaviour of pharmacists in the use of telepharmacy and the factors that influence the application of telepharmacy during the COVID-19 pandemic. The research was conducted using a phenomenological qualitative non-experimental method through in-depth interviews. Informants were taken until the data was saturated and 5 informants were obtained. Interviews were conducted in person or online. The validity of the data is through a credibility test with member checking, transferability test with a detailed description, dependability test and confirmability test through peer debriefing. The results of the interviews were analyzed descriptively with inductive thinking processes. The role of pharmacists in telepharmacy during the COVID-19 pandemic is to provide professional telepharmaceutical services, while the behavior of pharmacists is to use telepharmacy to provide clinical pharmacy services and use various media. Supporting factors for the implementation of telepharmacy during the pandemic

are the cooperation of colleagues and patients' families, regulations related to telepharmacy support, and the COVID-19 pandemic; while the inhibiting factors are technology, patient financial barriers, patients' acceptance of telepharmacy limited human resources and time

**Keywords:** pharmacist; COVID-19; role; behaviour; telepharmacy

---

## 1. Pendahuluan

Coronavirus merupakan virus penyebab *coronavirus disease-19* (COVID-19) dengan gejala umum berupa demam, batuk kering, dan sesak nafas (Huang *et al.*, 2020). Faktor penting dalam upaya pencegahan penularan COVID-19 adalah melakukan *social distancing* dan pembatasan perjalanan (Papadimos *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2020). Adanya pembatasan ini membuat berkurangnya kunjungan masyarakat ke pusat pelayanan kesehatan seperti rumah sakit dan apotek (Lipsitch *et al.*, 2020). Hal ini menjadi tantangan bagi tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan kesehatan, sehingga dibutuhkan solusi inovatif untuk memenuhi kebutuhan perawatan kesehatan baik untuk pasien COVID-19 maupun pasien lainnya selama pandemi ini (Chauhan *et al.*, 2020). Salah satu upaya yang dapat dilakukan dengan menerapkan *telemedicine* (Hong *et al.*, 2020).

*Telemedicine* merupakan praktik kesehatan yang menggunakan komunikasi audio, visual, dan data, termasuk didalamnya meliputi perawatan, diagnosis, konsultasi, pengobatan, pertukaran data medis, dan diskusi ilmiah jarak jauh (Coelho, 2011). *Telemedicine* yang dilakukan oleh apoteker dikenal dengan telefarmasi, terdiri dari layanan *medication order review*, *dispensing* obat, layanan informasi obat, konseling pasien, dan pemantauan terapi obat (Poudel & Nissen, 2016). Penggunaan telefarmasi memiliki keuntungan yaitu fleksibilitas dalam penjadwalan pelayanan baik untuk perawatan primer maupun manajemen penyakit yang membutuhkan perawatan khusus, serta memungkinkan pasien yang berada di daerah yang minim fasilitas kesehatan untuk memperoleh layanan kefarmasian (Segal *et al.*, 2020).

Pemerintah Indonesia mengeluarkan Surat Edaran Nomor HK.02.01/MENKES/303/2020 yang mendukung penerapan *telemedicine* dalam rangka pencegahan penyebaran penyakit infeksi COVID-19. Pelayanan kesehatan secara tatap muka dibatasi dengan mengoptimalkan pelayanan kesehatan menggunakan teknologi informasi dan komunikasi (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Tetapi, penggunaan *telemedicine* khususnya telefarmasi di fasilitas perawatan sendiri masih terbatas dan sedikit hal yang diketahui tentang bagaimana telefarmasi mampu mendukung pelayanan kefarmasian (Edirippulige *et al.*, 2013). Berdasarkan hal tersebut, diperlukan analisis mendalam mengenai peran dan perilaku apoteker di Karisidenan Banyumas terkait penggunaan telefarmasi selama pandemi COVID-19.

## 2. Bahan dan Metode

### 2.1. Desain dan informan penelitian

Penelitian merupakan penelitian kualitatif dengan pendekatan fenomenologi melalui wawancara semi terstruktur. Peneliti dalam pandangan fenomenologi berusaha memahami arti peristiwa dan kaitannya terhadap orang-orang yang berada dalam situasi tertentu (Moelong, 2016). Informan penelitian dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* dengan membatasi informan yang memenuhi kriteria inklusi yaitu apoteker di apotek wilayah Karisidenan Banyumas yang menerapkan telefarmasi selama pandemi COVID-19, melaksanakan praktek farmasi klinis di apotek, menyetujui *informed consent*, dan dapat berkomunikasi dengan baik (kaya informasi). Kriteria eksklusi yang diterapkan adalah informan yang tidak menyelesaikan proses penelitian yang meliputi wawancara dan *member checking*. Jumlah informan ditentukan berdasarkan prinsip saturasi data, yaitu tidak ada penambahan informasi baru saat wawancara. Total informan yang diwawancarai sebanyak 5 apoteker.

### 2.2. Cara pengumpulan data

Wawancara dilakukan pada tanggal 2 Februari-14 April 2021 secara luring pada 3 informan dan daring pada 2 informan. Sebelum wawancara, informan diberikan penjelasan terkait tujuan dan proses penelitian. Jika informan bersedia ikut serta dalam penelitian ini, informan diminta untuk mengisi *informed consent*. Rata-rata waktu wawancara adalah 40 menit dengan durasi antara 25-72 menit. Wawancara dilakukan dengan menggunakan pedoman wawancara dengan pertanyaan utama yaitu: 1) Bagaimana persepsi Anda terkait penggunaan telefarmasi selama pandemi COVID-19?, 2) Menurut Anda, apa peran apoteker dalam penggunaan telefarmasi selama pandemi COVID-19?, 3) Peran apa yang sudah Anda lakukan dan terapkan?, 4) Apa saja hambatan dan dukungan yang Anda rasakan dalam penggunaan telefarmasi selama pandemi COVID-19?. Pertanyaan tambahan diajukan tergantung dari jawaban informan hingga dianggap tidak ada informasi baru yang dapat ditanyakan. Dilakukan perekaman terhadap wawancara yang dilakukan.

### 2.3. Analisis data

Analisis data dilakukan menggunakan teknik berpikir induktif dimana suatu kesimpulan umum ditarik dari beberapa kasus yang sifatnya khusus. Tujuan dari teknik ini adalah untuk menemukan tema-tema hasil analisis data yang diperoleh melalui wawancara (Hadi, 2017). Setiap hasil wawancara ditranskripsi secara verbatim, kemudian dilakukan proses koding, penentuan tema individu dan tema penelitian. Untuk meningkatkan validitas penelitian, dilakukan uji kredibilitas dengan *member checking*, uji transferabilitas melalui uraian rinci, uji dependabilitas dan uji konfirmabilitas melalui proses *peer debriefing*. Uji *member checking* dilakukan dengan memberikan hasil transkrip wawancara kepada informan sehingga informan

dapat mengecek kebenaran data dan interpretasinya. Informan menyetujui hasil transkrip, dibuktikan dengan lembar persetujuan. Proses *peer debriefing* dilakukan dengan berdiskusi mulai dari hasil transkrip sampai penentuan tema penelitian antar anggota peneliti sehingga diperoleh suatu kesepakatan terkait hasil penelitian.

#### 2.4. Etika penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman dengan nomor persetujuan etik 278/EC/KEPK/I/2021. Seluruh informan menyetujui keikutsertaan dalam proses penelitian dengan mengisi *informed consent*.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Karakteristik informan penelitian ini dijabarkan pada Tabel 1, sebagian besar informan berjenis kelamin perempuan (4 apoteker). Rata-rata usia dan lama praktik berturut-turut adalah 30 tahun dan 5 tahun. Jenis kelamin dan usia diketahui berhubungan dengan sikap terhadap penerapan telefarmasi (Muflih *et al.*, 2021). Ternyata jenis kelamin laki-laki dan usia >35 tahun memiliki sikap lebih positif terhadap telefarmasi dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan dan usia yang lebih muda (Muflih *et al.*, 2021). Terkait dengan lama praktik, tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara lama praktik terhadap cara praktik apoteker selama pandemi COVID-19 (Muhammad *et al.*, 2020).

**Tabel 1.** Karakteristik informan apoteker di apotek dalam studi kualitatif

Kode Informan	Jenis Kelamin	Usia	Lama Praktik	Lokasi Apotek	Tanggal dan Lama Wawancara
A	Laki-laki	34 tahun	6 tahun	Purwokerto	2 Februari 2021 (1:12:07)
B	Perempuan	26 tahun	2 tahun 3 bulan	Purbalingga	19 Februari 2021 (25:39)
C	Perempuan	29 tahun	2 tahun	Purwokerto	13 Maret 2021 (26:23)
D	Perempuan	27 tahun	3 tahun	Purwokerto	14 Maret 2021 (25:57)
E	Perempuan	37 tahun	13 tahun	Sokaraja	14 April 2021 (50:39)

Penelitian ini menghasilkan 3 tema utama penelitian yaitu peran apoteker, perilaku apoteker, dan faktor-faktor yang mempengaruhi penerapan telefarmasi. Penjelasan setiap tema penelitian sebagai berikut.

#### 3.1. Peran apoteker

Peran apoteker dalam telefarmasi adalah memberikan layanan telefarmasi yang profesional. Peran farmasis secara profesional dalam menggunakan *platform* sosial media meliputi networking dengan sejawat, diskusi tentang kesehatan dan topik profesional lain,

mengakses dan menyebarkan informasi kesehatan, pencarian kerja, dan promosi profesional (Benetoli *et al.*, 2016). Hal ini dinyatakan apoteker pada kutipan hasil wawancara

“...Kan sebenarnya profesional kita bukan dari obatnya, profesional kita dari informasi yang kita miliki. *Knowledge, experience*, kebijaksanaan, *wisdom* itu lho. Gini pasien itu membaca di internet tentang obat tertentu, cara minumnya, interaksi obatnya, interaksinya, macem-macam itu tapi *wisdom*-nya itu mereka ngga dapet.” (Informan 1)

“Apoteker harus terus belajar. Harus punya dan terus belajar pengetahuan tentang farmasi itu sendiri. Kaya obat-obatnya kan kita harus tau efeknya apa.” (Informan 3)

“..peran apoteker kalo penting ya penting banget karena apalagi di era sekarang ya yang serba digital kaya gini dan tentunya kita harus bisa teknologi juga.” (Informan 4)

Layanan telefarmasi semakin meningkat pada masa pandemi COVID-19 ini, salah satunya karena kebutuhan layanan kefarmasian yang meningkat. Selain itu, pasien juga memerlukan layanan konseling yang tidak terbatas area geografis. Telefarmasi mampu menjawab tantangan ini sehingga cocok diimplementasikan pada masa ini (Unni *et al.*, 2021). Pemberian layanan telefarmasi yang profesional dilakukan melalui peningkatan kualitas diri seorang apoteker dengan terus belajar mengenai obat dan teknologi serta mencari informasi dengan benar. Kristina *et al.*, (2020), menyebutkan apoteker harus terus belajar dan mendapatkan informasi terbaru yang valid. Jika hal ini dilakukan dengan baik maka dapat meningkatkan keterampilan dan kualitas pengetahuan apoteker dalam memberikan layanan telefarmasi (Kilova *et al.*, 2021b). Sebagai ahli di bidang pengobatan, apoteker juga perlu membangun kerjasama dengan tenaga kesehatan lain untuk kepentingan layanan kesehatan pasien. Tujuan dari layanan ini adalah mengidentifikasi dan menyelesaikan masalah pengobatan aktual maupun potensial, serta mempromosikan penggunaan obat yang aman dan efektif, sehingga pasien dapat mencapai tujuan terapinya (Kehrer *et al.*, 2013). Pada masa pandemi COVID-19 ini penelitian menunjukkan dengan diimplementasikannya telefarmasi, apoteker dapat memperluas akses pasien kepada layanan kefarmasian dan menurunkan kesalahan pengobatan (*dispensing errors*) (Ibrahim *et al.*, 2020).

### 3.2. Perilaku apoteker

Penggunaan media sosial untuk memberikan layanan kefarmasian merupakan potensi yang besar bagi apoteker dan tenaga kesehatan lain untuk dapat meningkatkan *outcome* terapi pasien. Apoteker dapat menyampaikan intervensi di bidang perilaku hidup sehat, meningkatkan *engagement* pasien, mempromosikan penggunaan obat yang aman, melakukan manajemen terapi penyakit kronis, menyebarluaskan dan mengimplementasikan penggunaan obat yang berbasis bukti (*evidence based medicine*), serta menyebarluaskan hasil penelitian kesehatan untuk dapat mempengaruhi dan meningkatkan *outcome* kesehatan pasien dan masyarakat (Bell

et al., 2014). Pada penelitian ini perilaku apoteker dalam telefarmasi yaitu apoteker menggunakan telefarmasi sebagai media untuk memberikan layanan farmasi klinik dan apoteker menggunakan berbagai macam media untuk memberikan layanan telefarmasi. Hal ini dijelaskan sebagai berikut

### 3.2.1. Apoteker menggunakan telefarmasi sebagai media untuk memberikan layanan farmasi klinik

Kutipan wawancara apoteker menggunakan telefarmasi sebagai media untuk memberikan layanan farmasi klinik yaitu:

“..telefarmasi yang kami lakukan itu lebih pada sarana KIE, Komunikasi Informasi Edukasi.” (Informan 1)

“Kita pantau obatnya, misalnya, e., buat tau ya, misalnya pasiennya itu tepat, patuh ngga minum obatnya.” (Informan 3)

“..kita punya *leaflet*, kita punya media informasi obat, kita bisa *share*. Nah, dari situ kan bisa terbangun, bisa terbangun interaksi gitu dengan pasien, gitu.” (Informan 5)

“Sebenarnya kalo obat resep harus kita yang anter si. Ngga bisa lewat gojek.” (Informan 4)

Apoteker memanfaatkan telefarmasi untuk memberikan layanan farmasi klinik berupa KIE, PTO, PIO, dan *dispensing* obat. Hal ini sesuai dengan penelitian Poudel dan Nissen (2016), yang menyebutkan apoteker dapat menggunakan telefarmasi untuk memberikan layanan *medication order review*, *dispensing* obat, layanan informasi obat, konseling pasien, dan pemantauan terapi obat. Pada layanan *dispensing* obat terdapat konsultasi dahulu sebelum obat diberikan kepada pasien. Hal ini dilakukan untuk mengetahui dengan pasti keluhan pasien dan obat yang diterima sesuai (Baltoni et al., 2019). Penelitian lain mengungkapkan bahwa teknologi komunikasi mampu meningkatkan penyebaran informasi kesehatan yang efektif dan meningkatkan kemampuan institusi atau organisasi dalam menyediakan layanan kefarmasian yang lebih baik bagi pasien. Pada konteks ini, layanan yang ditelaah sebelumnya adalah *remote* konseling yang mampu meminimalisir kesalahan pengobatan bagi pasien dengan resep; monitoring pengobatan yang mampu dilakukan secara *remote* sehingga memperluas capaian masyarakat yang diberikan layanan; dan telefarmasi yang mampu menurunkan biaya dalam konsultasi interdisiplin layanan kesehatan (Kilova et al., 2021a).

### 3.2.2. Apoteker menggunakan berbagai macam media untuk memberikan layanan farmasi

Kutipan wawancara apoteker menggunakan berbagai macam media untuk memberikan layanan farmasi yaitu:

“Yaaaa biasanya telepon. Instagram *story*, *feed*. Whatsapp atau sms.” (Informan 1)

“..*website* itu, baru, baru banget di *develop* gitu ya. Trus tiktok, tiktok itu juga baru saya buat 2 minggu yang lalu, kalo ngga salah. Trus ada youtube juga..” (Informan 5)



“Ya ini, karyawan kami yang *delivery*.” (Informan 1)

“...pake grab atau gojek bisa.” (Informan 2)

Media telefarmasi yang digunakan oleh apoteker cukup bervariasi meliputi telepon, whatsapp, instagram, SMS, *website*, tiktok, dan youtube untuk telefarmasi layanan KIE, PTO, dan PIO. Hal ini cukup sesuai dengan penelitian Poudel dan Nissen (2016), yang menyebutkan media telefarmasi untuk layanan informasi obat, konseling pasien, dan pemantauan terapi obat dilakukan menggunakan suatu tautan (*link*) audio atau video. Aplikasi yang dapat digunakan seperti *skype*, *google hangouts*, *google meet*, ataupun *zoom* selama masa pandemi (Segal *et al.*, 2020). Selain layanan tersebut, apoteker komunitas juga dapat menggunakan halaman *website*, layanan pesan, maupun tautan media sosial lainnya (Mallhi *et al.*, 2020).

Layanan telefarmasi *dispensing* obat sendiri menggunakan media *delivery* karyawan, gojek, grab, shopee, halodoc, dan moshealth. Hal ini cukup berbeda dengan penelitian Poudel dan Nissen (2016), dimana telefarmasi *dispensing* obat dikirimkan langsung oleh teknisi farmasi untuk memastikan pasien benar-benar menerima obat dan mengetahui informasi mengenai obat tersebut. Informan menyampaikan bahwa untuk telefarmasi *dispensing* obat resep maka akan dilakukan oleh apoteker secara langsung, karena adanya kewajiban apoteker memberikan penjelasan obat secara langsung kepada pasien. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Poudel dan Nissen (2016) dan diharapkan ke depannya telefarmasi *dispensing* ob-at dilakukan oleh apoteker ataupun teknisi farmasi guna memastikan obat dan informasi yang diterima pasien sudah sesuai dan tepat.

### **3.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi penerapan telefarmasi**

#### **3.3.1. Faktor pendukung**

Apoteker menyebutkan beberapa faktor pendukung telefarmasi yaitu rekan sejawat yang mau bekerjasama dalam pemberian layanan kefarmasian, keluarga pasien yang membantu proses telefarmasi, pemerintah yang mengeluarkan peraturan yang mendukung telemedicine, dan situasi pandemi COVID-19. Kutipan wawancara masing-masing faktor pendukung dicantumkan pada Tabel 2.

Apoteker menyatakan bahwa terdapat kerjasama pada penerapan telefarmasi dengan rekan sejawat seperti diskusi mengenai keluhan dan pengobatan yang akan diberikan kepada pasien. Pernyataan ini didukung oleh Kilova *et al.* (2021a) yaitu bentuk kerja sama antar apoteker dalam telefarmasi dapat berupa apoteker mengawasi, mengoreksi, dan memberikan tambahan informasi kepada apoteker lainnya maupun asisten apoteker dalam memberikan telefarmasi kepada pasien. Selain dengan rekan sejawat, kerja sama dan pendampingan juga berasal dari keluarga pasien terutama pasien-pasien yang tidak memiliki alat komunikasi untuk melakukan telefarmasi yaitu pada pasien lanjut usia dan anak-anak. Pendampingan pada pasien

lanjut usia dan anak-anak dikarenakan kemampuan mereka dalam mengakses teknologi masih rendah dimana di Indonesia hanya 26,02% dari total penduduk berusia 50-65 tahun yang dapat mengakses internet (KOMINFO, 2017). Sedangkan pada penelitian Segal *et al.*, (2020) dan Lebl *et al.*, (2017), adanya pendampingan dari keluarga selama telefarmasi terutama untuk pasien lansia dan anak-anak karena proses penyerapan informasi yang tidak baik.

**Tabel 2.** Kutipan wawancara terkait faktor-faktor pendukung telefarmasi.

<b>Faktor Pendukung</b>	<b>Kutipan Wawancara</b>
Rekan sejawat yang mau bekerjasama dalam pemberian layanan kefarmasian	"..lebih ke sesama ini aja, <i>owner</i> di sini kan kebetulan apoteker... kalau misal ada keluhan atau ada apa yang saya kurang paham. Tanya ke <i>owner</i> -nya." (Informan 2)
Keluarga pasien yang membantu proses telefarmasi	"Ada pasien yang ngga punya hape kan? Misalnya. Kita hubunginnya ke anaknya." (Informan 3)
Pemerintah mengeluarkan peraturan yang mendukung telefarmasi	"Tadinya kan belum ada aturan yang dikeluarin langsung dari Kemenkes. Sekarang udah ada. Jadi, ya lebih leluasa." (Informan 4)
Situasi pandemi COVID-19	"..kalo dibilang meningkat tentunya meningkat ya karena kan memang ada orang-orang yang mereka, e..., paham begitu ya bahwa dengan kondisi pandemi itu kita ngga usah terlalu sering, apa namanya, e..., keluar rumah misalnya, gitu ya. E..., atau mungkin lebih memilih untuk belanja secara online atau lebih seneng komunikasi via whatsapp terlebih dahulu, gitu. Ya kalo meningkat si memang lebih meningkat dibandingkan dengan sebelumnya." (Informan 5)

Situasi pandemi COVID-19 menyebabkan peningkatkan jumlah pasien yang menggunakan telefarmasi. Hal ini dikarenakan layanan *home care* yang sebelumnya ada digantikan oleh layanan telefarmasi. Segal *et al.* (2020), menyebutkan terjadi peningkatan penggunaan telefarmasi selama pandemi COVID-19 karena adanya kebijakan baru pemerintah dalam pemberian layanan kesehatan. Peraturan yang dikeluarkan oleh pemerintah terkait dukungan pelaksanaan *telemedicine* selama pandemi COVID-19 juga membantu apoteker untuk bisa lebih leluasa dalam memberikan layanan kefarmasian melalui telefarmasi.

Pemerintah Indonesia mengeluarkan peraturan selama pandemi COVID-19 yang salah satunya adalah Surat Edaran Nomor HK.02.01/MENKES/303/2020 yang menyebutkan perlu dilakukan pembatasan pemberian layanan kesehatan secara tatap muka melalui *telemedicine* (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Penerapan telefarmasi di negara lain seperti Amerika juga mendapatkan dukungan regulasi baru selama pandemi COVID-19 dimana terjadi perluasan keikutsertaan apoteker dalam layanan *telemedicine* (Segal *et al.*, 2020). Adanya regulasi baru ini menyebabkan proses pemberian layanan kesehatan difokuskan pada *telemedicine* guna mengurangi risiko penyebaran COVID-19 melalui kontak langsung antara tenaga kesehatan

dengan pasien (Smith *et al.*, 2020). Akan tetapi, peraturan mendetail terkait telefarmasi sangat dibutuhkan. Poudel dan Nissen (2016), menunjukkan bahwa undang-undang dan kebijakan yang mengatur tentang telefarmasi masih kurang memadai. Masih banyak masalah terkait kebijakan seperti syarat apoteker yang bisa menyediakan layanan telefarmasi, lamanya apoteker memberikan telefarmasi, jenis media atau teknologi yang digunakan, peran apoteker, peran teknisi farmasi, peran perawat, ataupun peran penyedia layanan kesehatan.

### 3.3.2. Faktor penghambat

Apoteker menyatakan ada beberapa faktor yang menghambat telefarmasi yaitu teknologi, kondisi finansial pasien, penerimaan terhadap telefarmasi, keterbatasan sumber daya manusia dan waktu, serta belum adanya peraturan detail terkait telefarmasi. Kutipan wawancara masing-masing faktor pendukung dicantumkan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Kutipan wawancara terkait faktor-faktor penghambat telefarmasi

Faktor Penghambat	Kutipan Wawancara
Teknologi	<p>“...gangguan sinyal lebih banyak...” (Informan 2)</p> <p>“Jadi memang telefarmasi itu kan membutuhkan media ya, nah kadang-kadang media komunikasinya itu yang memang ngga ada, gitu.” (Informan 5)</p> <p>“...kadang ada pegang hape android, ada yang ngga dan ada yang emang ngga bisa pake hape sama sekali.” (Informan 3)</p>
Kondisi finansial pasien	<p>“Sejauh ini mungkin karena mereka lebih memberatkan ke ongkir kali ya, karena kita juga maksudnya ada biaya bensin ya.” (Informan 2)</p>
Penerimaan pasien terhadap telefarmasi	<p>“..mereka ngga tau pentingnya sebenarnya resep itu harus disampaikan atau diserahkan oleh apoteker kaya gitu. Jadi, mereka ngga tahu pentingnya telefarmasi itu apa.” (Informan 4)</p>
Keterbatasan sumber daya manusia dan waktu	<p>“..kita melihat kondisi juga ya karena kan keterbatasan SDM, jadi ngga bisa semua pasien itu kita beri layanan.” (Informan 5)</p> <p>“..itu salah satu kita ngga bisa menjangkau lebih banyak untuk saat ini, karena waktu juga. Kan, pekerjaannya sebenarnya banyak banget ya apoteker itu ya, selain manajemen, pelayanan, kaya gitu.” (Informan 4)</p>

Teknologi merupakan salah faktor penghambat dalam telefarmasi. Hambatan terkait teknologi meliputi sinyal yang sulit, pasien tidak menguasai teknologi, dan pasien tidak memiliki alat komunikasi. Selama proses pemberian layanan telefarmasi, terdapat gangguan sinyal yang menyebabkan apoteker kesulitan memberikan informasi kepada pasien. Layanan telefarmasi sangat bergantung pada koneksi internet dan pemahaman pasien terhadap teknologi, sehingga adanya gangguan mengakibatkan layanan telefarmasi yang diberikan kepada pasien

tidak efektif karena kesulitan akses terhadap *platform* atau media telefarmasi (Segal *et al.*, 2020). Selain itu, sebanyak 49,21% dari total penduduk berusia 50-65 tahun di Indonesia tidak memiliki *smartphone* dengan hanya 26,02% saja yang memiliki akses internet (KOMINFO, 2017). Segal *et al.*, (2020), juga menyebutkan bahwa pasien yang tidak memiliki akses terhadap *smartphone*, komputer, atau internet tidak dapat menggunakan layanan telefarmasi karena kurangnya sumber daya.

Apoteker menyebutkan adanya hambatan finansial pada telefarmasi layanan *dispensing* obat. Masih banyak pasien yang tidak menggunakan telefarmasi layanan *dispensing* obat karena adanya ongkos kirim. Hal ini berkaitan dengan kondisi perekonomian pasien yang kurang baik (Segal *et al.*, 2020). Terjadi perubahan signifikan di bidang perekonomian masyarakat Indonesia selama pandemi COVID-19, dimana masyarakat memprioritaskan pengeluaran mereka pada hal yang menurut mereka lebih bermanfaat (Gunawan & Rakhmat, 2020).

Apoteker berpendapat bahwa telefarmasi belum sepenuhnya diterima oleh pasien. Banyak pasien yang belum teredukasi mengenai adanya telefarmasi. Pasien yang tidak memiliki alat komunikasi juga sering menolak saat akan diberikan layanan telefarmasi. Patel (2021), menyebutkan bahwa kurangnya edukasi kepada masyarakat tentang adanya telefarmasi mengakibatkan masih sedikit masyarakat yang tahu, menerima, dan menggunakan telefarmasi.

Pelaksanaan telefarmasi tidak dapat berjalan dengan baik tanpa adanya dukungan dari sumber daya manusia (SDM) yang memadai. Keterbatasan sumber daya manusia dan waktu dalam memberikan layanan telefarmasi merupakan faktor penghambat yang diutarakan oleh apoteker. Pernyataan ini didukung oleh Poudel & Nissen (2016) yang menyebutkan bahwa faktor penghambat penerapan telefarmasi adalah jumlah apoteker yang terbatas dan waktu pelayanan telefarmasi yang kurang. Jumlah apoteker yang tersedia tidak sebanding dengan pasien yang membutuhkan layanan kefarmasian dan adanya telefarmasi maka tugas apoteker akan bertambah. Bertambahnya tugas apoteker membuat waktu pelayanan kefarmasian akan terbagi dan apoteker kesulitan dalam mengatur waktu pelayanan.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu informan yang diwawancarai hanya apoteker yang berpraktik di apotek, sehingga diperlukan penelitian selanjutnya untuk mengetahui persepsi apoteker di fasilitas kesehatan lain seperti rumah sakit atau puskesmas terkait penerapan telefarmasi.

#### **4. Kesimpulan**

Peran apoteker dalam telefarmasi selama pandemi COVID-19 adalah memberikan layanan telefarmasi yang profesional, sedangkan perilaku apoteker dalam telefarmasi selama pandemi COVID-19 adalah memanfaatkan telefarmasi untuk memberikan layanan farmasi klinik dan menggunakan media telefarmasi yang bervariasi. Faktor pendukung penerapan

telefarmasi berasal dari kerja sama rekan sejawat dan keluarga pasien, pemerintah yang mengeluarkan peraturan mengenai dukungan telefarmasi, dan adanya pandemi COVID-19; sedangkan faktor penghambatnya berasal dari teknologi, hambatan finansial pasien, penerimaan pasien terhadap telefarmasi, keterbatasan SDM dan waktu.

### Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Soedirman yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah Riset Peningkatan Kompetensi (RPK) tahun 2021 dengan nomor kontrak T/814/UN23.18/PT.01.03/2021. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh apoteker yang menjadi informan pada penelitian ini.

### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Baldoni, S., Amenta, F., dan Ricci, G. (2019). Telepharmacy services: Present status and future perspectives: A review. *Medicina (Lithuania)*, 55(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/medicina55070327>
- Bell, M., Douglas, J., dan Cutts, C. (2014). How pharmacy's adoption of social media can enhance patient outcomes. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, 3, 39–47. <https://doi.org/10.2147/iprp.s42774>
- Benetoli, A., Chen, T. F., Schaefer, M., Chaar, B. B., dan Aslani, P. (2016). Professional Use of Social Media by Pharmacists: A Qualitative Study. *Journal of Medical Internet Research*, 18(9), e258. <https://doi.org/10.2196/jmir.5702>
- Chauhan, V., Galwankar, S., Arquilla, B., Garg, M., Somma, S. Di, El'Menyar, A., Krishnan, V., Gerber, J., Holland, R., dan Stawicki, S. P. (2020). Novel coronavirus (COVID-19): Leveraging telemedicine to optimize care while minimizing exposures and viral transmission. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 13(1), 20–24. [https://doi.org/10.4103/JETS.JETS\\_32\\_20](https://doi.org/10.4103/JETS.JETS_32_20)
- Coelho, K. R. (2011). Identifying telemedicine services to improve access to specialty care for the underserved in the San Francisco safety net. *International Journal of Telemedicine and Applications*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/523161>
- Edirippulige, S., Martin-Khan, M., Beattie, E., Smith, A. C., dan Gray, L. C. (2013). A systematic review of telemedicine services for residents in long term care facilities. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 19(3), 127–132. <https://doi.org/10.1177/1357633X13483256>
- Gunawan, dan Rakhmat, K. (2020). Dampak covid 19 terhadap penjualan masker dan hand sanitizer di kabupaten sumenep. *Eco-Entrepreneurship*, 6(1), 25–33.
- Hadi, S. (2017). Pemeriksaan Keabsahan Data Penelitian Kualitatif Pada Skripsi. *Jurnal Ilmu Pendidikan Universitas Negeri Malang*, 22(1), 109874. <https://doi.org/10.17977/jip.v22i1.8721>
- Hong, Z., Li, N., Li, D., Li, J., Li, B., Xiong, W., Lu, L., Li, W., dan Zhou, D. (2020). Telemedicine during the COVID-19 pandemic: Experiences from Western China. *Journal of Medical Internet Research*, 22(5), 1–5. <https://doi.org/10.2196/19577>
- 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., dan 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)
- Huynh, G., Nguyen, T., Tran, V., Vo, K., Vo, V., dan Pham, L. (2020). Knowledge and attitude toward COVID-19 among healthcare workers at District 2 Hospital, Ho Chi Minh City. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(6), 260–265. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.280396>
- Ibrahim, O. M., Ibrahim, R. M., Z Al Meslamani, A., dan Al Mazrouei, N. (2020). Role of telepharmacy in pharmacist counselling to coronavirus disease 2019 patients and medication dispensing errors. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 0(27272), 1–10. <https://doi.org/10.1177/1357633X20964347>
- Kehrer, J. P., Eberhart, G., Wing, M., dan Horon, K. (2013). Pharmacy's role in a modern health continuum. *Canadian Pharmacists Journal*, 146(6), 321–324. <https://doi.org/10.1177/1715163513506370>
- Kementerian Kesehatan (2019). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2019 Tentang Penyelenggaraan Pelayanan Telemedicine Antar Fasilitas Pelayanan Kesehatan
- Kilova, K., Mihaylova, A., dan Peikova, L. (2021a). Opportunities of information communication technologies for providing pharmaceutical care in the COVID-19 pandemic. *Pharmacia*, 68(1), 9–14. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e56987>
- Kilova, K., Peikova, L., dan Mateva, N. (2021b). Telepharmacy and opportunities for its application in Bulgaria. *Pharmacia*, 68(2), 333–337. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e63517>
- KOMINFO. (2017). Individu memiliki Smartphone. *Survey Penggunaan TIK 2017*, 18–19.
- Kristina, S. A., Herliana, N., dan Hanifah, S. (2020). The perception of role and responsibilities during covid-19 pandemic: A survey from Indonesian pharmacists. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(December), 3034–3039.
- Lebl, A., Mitić, D., Georgiev, M., dan Lebl-Antonić, D. (2017). Application of telepharmacy: Importance of a pharmacy technicians' role. *Scientific Technical Review*, 67(1), 54–60. <https://doi.org/10.5937/str17010541>
- Lipsitch, M., Swerdlow, D. L., dan Finelli, L. (2020). Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1194–1196. <https://doi.org/10.1056/nejmp2002125>
- Mallhi, T. H., Liaqat, A., Abid, A., Khan, Y. H., Alotaibi, N. H., Alzarea, A. I., Tanveer, N., dan Khan, T. M. (2020). Multilevel Engagements of Pharmacists During the COVID-19 Pandemic: The Way Forward. *Frontiers in Public Health*, 8(December), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.561924>
- Muflih, S. M., Al-Azzam, S., Abuhammad, S., Jaradat, S. K., Karasneh, R., dan Shawaqfeh, M. S. (2021). Pharmacists' experience, competence and perception of telepharmacy technology in response to COVID-19. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7), 1–9. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14209>
- Moelong, L. J., (2016), *Metodologi Penelitian Kualitatif Edisi Revisi*, Bandung: PT Remaja Rosdakarya.
- Muhammad, K., Saqlain, M., Hamdard, A., Naveed, M., Umer, M. F., Khan, S., Kamran, M., Rashid, H., Kamran, S., Khan, M. I., Khan, F. U., Hussain, Y., dan Khan, Z. (2020). *Knowledge, attitude, and practices of Community pharmacists about COVID-19: A cross-sectional survey in two provinces of Pakistan*. May. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20108290>
- Papadimos, T. J., Marcolini, E. G., Hadian, M., Hardart, G. E., Ward, N., Levy, M. M., Stawicki, S. P., dan Davidson, J. E. (2018). Ethics of outbreaks position statement. part 1: Therapies, treatment limitations, and duty to treat. *Critical Care Medicine*, 46(11), 1842–1855. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003416>

- Patel, K. (2021). *Assessment of Knowledge, Attitude, Perception of Pharmacy Students Towards Telepharmacy*. Memphis: UTHSC Digital Commons.
- Poudel, A., dan Nissen, L. (2016). Telepharmacy: a pharmacist & rsquo;s perspective on the clinical benefits and challenges. *Integrated Pharmacy Research and Practice, Volume 5*, 75–82. <https://doi.org/10.2147/iprp.s101685>
- Segal, E. M., Alwan, L., Pitney, C., Taketa, C., Indorf, A., Held, L., Lee, K. S., Son, M., Chi, M., Diamantides, E., dan Gosser, R. (2020). Establishing clinical pharmacist telehealth services during the COVID-19 pandemic. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(17), 1403–1408. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa184>
- Smith, A. C., Thomas, E., Snoswell, C. L., Haydon, H., Mehrotra, A., Clemensen, J., dan Caffery, L. J. (2020). Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Telemedicine and Telecare*, 26(5), 309–313. <https://doi.org/10.1177/1357633X20916567>
- Unni, E. J., Patel, K., Beazer, I. R., dan Hung, M. (2021). Telepharmacy during COVID-19: A Scoping Review. *Pharmacy*, 9(4), 183. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9040183>



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

**Aktivitas Immunomodulator Ekstrak Petroleum Eter Umbi Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) pada Mencit Balb/c yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B Tanti Azizah Sujono<sup>1,3</sup>, Arief Nurrochmad<sup>1\*</sup>, Endang Lukitaningsih<sup>2</sup> dan Agung Endro Nugroho<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

<sup>2</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

<sup>3</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. Achmad Yani, Pabelan, Kartasura, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, 57162.

\*email korespondensi: [ariefnr@ugm.ac.id](mailto:ariefnr@ugm.ac.id)

*Received 03 November 2021, Accepted 02 June 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** Ekstrak non polar umbi bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) mengandung senyawa fitosterol berupa  $\beta$ -sitosterol yang secara *in vitro* menunjukkan aktivitas immunomodulator sehingga ekstrak petroleum eter bengkoang diduga mempunyai efek immunomodulator *in vivo*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang terhadap parameter respon imun non spesifik dan spesifik pada mencit Balb/c yang diinduksi vaksin hepatitis B. Hewan uji mencit secara acak dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok I sebagai kontrol negatif, kelompok II diberi perlakuan obat standard levamisol 2,5 mg/kgBB, kelompok III dan IV berturut-turut diberi EPE bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kgBB. Perlakuan diberikan secara peroral selama 18 hari. Efek immunomodulator EPE bengkoang dievaluasi berdasarkan aktivitas fagositosis makrofag, proliferasi limfosit, produksi antibodi atau immunoglobulin G (IgG), serta produksi sitokin tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-10 (IL-10). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EPE bengkoang mampu meningkatkan kapasitas dan indeks fagositosis makrofag serta proliferasi limfosit secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Semakin tinggi dosis EPE bengkoang, produksi IgG semakin turun ( $p < 0,05$ ), sementara produksi TNF- $\alpha$  meningkat dan IL-10 turun namun perubahannya tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). EPE bengkoang mempunyai efek immunomodulator dengan meningkatkan respon imun non spesifik sedangkan respon imun spesifik (humoral) turun tergantung dosis.

**Kata kunci:** ekstrak petroleum eter; immunomodulator; *Pachyrhizus erosus*; vaksin hepatitis B

**Abstract. Immunomodulatory Activity of Petroleum Ether Extract of Bengkoang Tuber (*Pachyrhizus erosus*) in Balb/c Mice Induced by Hepatitis B Vaccine.** Non-polar extract of bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) tuber contains phytosterol compounds in the form of  $\beta$ -sitosterol which shows immunomodulatory activity *in vitro* so that the petroleum ether extract of bengkoang is thought to have an immunomodulatory effect *in vivo*. This study aimed to investigate the effect of petroleum ether extract (EPE) of bengkoang against immunomodulatory effect on non-specific and specific immune response in Balb/c mice induced by the hepatitis B vaccine. Male mice were divided randomly into 4 groups. Group I as negative control, group II was treated with standard drug of levamisole 2.5 mg/kg.BW, group III and IV were given EPE of bengkoang at doses of 100 and 200 mg/kg BW respectively. The treatment was given for 18 days. Immunomodulatory effects of EPE were evaluated based on



phagocytic activity of macrophages, lymphocyte proliferation, production of antibody or immunoglobulin G (IgG), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10). This Results showed that giving EPE of bengkoang 100 and 200 mg/kg BW can increase significantly the phagocytic capacity of macrophages and lymphocyte proliferation ( $p < 0.05$ ), the higher dose of EPE of bengkoang reduces IgG production comparing negative control ( $p < 0.05$ ), while TNF- $\alpha$  and IL-10 production did not change ( $p > 0.05$ ). EPE of bengkoang has immunomodulatory activity by increasing nonspecific immune responses, meanwhile specific immune responses (humoral immunity) decrease depending on dose.

**Keywords:** petroleum ether extract; immunomodulator; *Pachyrhizus erosus*; hepatitis B vaccine

---

## 1. Pendahuluan

Bengkoang merupakan tanaman yang termasuk dalam familia Fabaceae, dikenal di masyarakat sebagai buah yang sering dikonsumsi sebagai rujak dan juga sering dimanfaatkan sebagai bahan baku kosmetik untuk pemutih kulit. Umbi bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) banyak mengandung pati dan serat (*fiber*) serta kandungan air yang cukup tinggi sekitar 84%. Selain itu bengkoang juga mengandung mikro dan makronutrien. Bengkoang mengandung kadar kalori cukup rendah (39 kkal/100g) sehingga memungkinkan dikonsumsi sebagai bahan pangan yang baik (Noman *et al.*, 2007). Bengkoang juga mengandung senyawa fitosterol dan isoflavon (Lukitaningsih & Holzgrabe, 2014). Senyawa  $\beta$ -sitosterol dan stigmasterol (sekitar 2,76%) merupakan komponen utama fitosterol dalam ekstrak petroleum eter bengkoang dengan perbandingan  $\beta$ -sitosterol dan stigmasterol (65:35) (Lukitaningsih, 2012). Selain itu bengkoang juga mengandung vitamin A, vitamin C, *alpha hidroksi acid* (Widyatmoko *et al.*, 2016).

Bukti ilmiah yang mendukung pemanfaatan bengkoang dalam bidang kesehatan antara lain sebagai antioksidan, zat penghambat enzim tirosinase (Lukitaningsih & Holzgrabe, 2014), mencegah hilangnya massa tulang pada tikus yang dibuat model osteoporosis (Nurrochmad *et al.*, 2010), agen kemopreventif (Nurrochmad *et al.*, 2013), penurunan kadar gula darah pada hewan uji mencit yang dibuat diabetes dengan diinduksi streptozotocin (Park & Han, 2015), ekstrak fiber bengkoang (BFE) yang bersifat polar menunjukkan aktivitas imunomodulator *in vitro* maupun *in vivo* dengan menstimulasi aktivitas fagositosis, meningkatkan produksi sitokin dan imunoglobulin (Kumalasari *et al.*, 2013). Ekstrak fiber bengkoang (BFE) dan fraksi B dari BFE yang merupakan serat larut air dapat memodulasi sistem imun dengan meningkatkan respon imun *innate* dan *adaptive* (Baroroh *et al.*, 2020). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa bengkoang berpotensi dikembangkan sebagai tanaman yang berkhasiat sebagai imunomodulator.

Imunomodulator merupakan bahan yang dapat memodulasi sistem imun tubuh, baik bersifat imunostimulan maupun immunosupresan. Respon imun dibedakan menjadi 2 yaitu non spesifik (*innate*) dan spesifik (*adaptive*) yang meliputi respon imun seluler dan humoral (Abbas

*et al.*, 2018). Saat ini minat masyarakat untuk menggunakan obat herbal sebagai agen yang dapat memodulasi sistem imun dalam pencegahan infeksi semakin meningkat. Hal tersebut dimungkinkan karena efek sampingnya relatif lebih kecil dibanding imunomodulator sintetik. Imunomodulator selain dapat dimanfaatkan untuk pencegahan infeksi juga dapat digunakan untuk adjuvant kemoterapi dengan cara meningkatkan atau menurunkan respon imun tertentu (Tafrihani *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa  $\beta$ -sitosterol mampu meningkatkan kapasitas dan indeks fagositosis makrofag secara *in vitro* (Wahdaningsih *et al.*, 2018). Kebaruan dari penelitian ini adalah bahwa sampai saat ini belum ada penelitian tentang aktivitas imunomodulator ekstrak petroleum eter umbi bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) secara *in vivo* pada mencit Balb/c yang diinduksi vaksin hepatitis B. Penelitian terkait aktivitas imunomodulator bengkoang yang sudah pernah dilakukan adalah pengujian aktivitas imunomodulator fiber (serat) bengkoang baik *in vitro* maupun *in vivo* (Kumalasari *et al.*, 2013) dan fraksi dari fiber bengkoang (Baroroh *et al.*, 2020; Baroroh *et al.*, 2021). Fiber bengkoang bersifat larut air, sedangkan dalam penelitian ini yang diteliti adalah ekstrak petroleum eter bengkoang (mengandung senyawa yang bersifat non polar) seperti senyawa  $\beta$ -sitosterol yang diduga berkhasiat sebagai imunomodulator. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki aktivitas imunomodulator ekstrak petroleum eter umbi bengkoang dengan parameter berupa aktivitas fagositosis makrofag, produksi sitokin TNF- $\alpha$ , IL-10 dan imunitas humoral berupa IgG pada mencit Balb/c jantan yang diinduksi antigen berupa vaksin hepatitis B.

## 2. Bahan dan Metode

### 2.1. Bahan

Umbi bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) diambil dari Prembun Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia pada musim kemarau. Identifikasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM dengan nomer: UGM/FA/2254/M/03/02. Penyari untuk ekstraksi yaitu petroleum eter grade p.a (Merck; Darmstadt, Germany). Media yang digunakan untuk uji fagositosis makrofag dan proliferasi limfosit meliputi RPMI 1640 (Rosewell Park Memorial Institute) (Gibco; USA), Fungizone (Gibco; USA), FBS (Fetal Bovine Serum) (Gibco; USA), PBS (Phosphate Buffered Saline) (Gibco; USA), Pen-Strep (Penicillin-Streptomycin) (Gibco; USA), natrium bikarbonat (Sigma-Aldrich), *latex beads* polystyrene 3,0  $\mu$ m (Sigma-Aldrich), phytohemagglutinin M-form (Gibco; by life technologies), giemsa (Merck; Darmstadt, Germany), NH<sub>4</sub>Cl (Merck; Darmstadt, Germany), *coverslips* diameter 13 mm (Thermanox plastic Nunc Rochester, USA), HCl (Merck; Darmstadt, Germany) 0,01 N, 3-

(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5 diphenyltetrazoliumbromide (MTT) (Merck; Darmstadt, Germany), metanol (Merck; Darmstadt, Germany), levamisole (PT. Konimex, Solo, Indonesia), vaksin hepatitis B (Engerix-B, Glaxo Smith Kline), Reagen Griess A dan B, Mouse IgG (Immunoglobulin G) ELISA kit Fine test, Mouse IL-10 (interleukin 10) ELISA kit Fine test, Mouse TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) ELISA kit Fine test (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd). TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck; Darmstadt, Germany), reagen Lieberman Burchard,  $\beta$ -Sitosterol (Santa Cruz Biotechnology, Inc), ethyl acetate (Merck; Darmstadt, Germany).

Mencit jantan galur Balb/c berumur 8-10 minggu, berat 20-30 g diperoleh dari Laboratorium Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Protokol uji telah mendapat persetujuan dari komisi *ethical clearance* untuk penelitian praklinik dari LPPT (Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu) Universitas Gadjah Mada dengan nomer persetujuan: 00076/04/LPPT/VII/2018.

## 2.2. Peralatan

Peralatan yang digunakan meliputi alat untuk sokhletasi, vakum rotary evaporator (IKA RV 10 Basic, Germany), sonikator (1510 Branson), timbangan analitik (Mettler Toledo, Switzerland), freezer -80°C (Thermo Scientific), mikropipet (Eppendorf), mikropipet 8 channel 30-300  $\mu$ L (Eppendorf), laminar air flow (Labconco Purifier Class II Biosafety Cabinet), sentrifuse (Thermo Scientific Sorvall Biofuge Primo R centrifuge), sentrifuse (Sorvall Legend Micro 17 microcentrifuge), hemocytometer (Neubauer), inkubator CO<sub>2</sub> (Biobase), optilab, mikroskop inverted (Olympus), *microplate reader* (BIO RAD Microplate Reader Benchmark).

## 2.3. Metode

### 2.3.1. Pembuatan ekstrak petroleum eter bengkoang

Umbi bengkoang sejumlah 50 kg dibersihkan, dikupas, lalu dikeringkan di almari pengering pada suhu 40-50°C selama 2 hari kemudian dihaluskan menjadi serbuk. Serbuk seberat 4,3 kg disokhletasi menggunakan petroleum eter, selanjutnya filtrat dipekatkan menggunakan vakum rotary evaporator (Lukitaningsih, 2012).

### 2.3.2. Uji kromatografi lapis tipis (KLT)

Senyawa  $\beta$ -sitosterol yang terkandung di dalam ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang dibuktikan keberadaannya dengan uji kromatografi lapis tipis menggunakan fase diam Silica gel 60 F<sub>254</sub> dan fase gerak yaitu petroleum eter-etil asetat (8:2) v/v serta deteksi dengan sinar tampak setelah disemprot dengan reagen Lieberman Burchard (Hidayah *et al.*, 2016; Novrianto *et al.*, 2016)

### 2.3.3. Uji fagositosis makrofag *in vivo*

Mencit Balb/c sebanyak 20 ekor secara acak dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok I (kontrol negatif) diberi perlakuan tween-CMC 0,5%, kelompok II (kontrol positif) diberi levamisol 2,5 mg/kg BB, kelompok III dan IV masing-masing diberi perlakuan EPE bengkoang 100 dan 200 mg/kgBB. Induksi menggunakan vaksin hepatitis B mengacu kepada penelitian sebelumnya (Winanta *et al.*, 2019). Pada hari ke-7 dan 14, mencit diinduksi vaksin hepatitis B 2,6  $\mu\text{L}/20$  g BB secara intraperitoneal dan perlakuan ekstrak diberikan peroral selama 18 hari. Pada hari ke-19 mencit diambil darahnya lewat vena orbitalis mata, selanjutnya mencit dikorbankan untuk diisolasi sel makrofag peritoneal dan diambil organ limpanya. Efek imunomodulator dievaluasi berdasarkan aktivitas fagositosis makrofag, proliferasi limfosit, produksi antibodi (IgG), serta sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-10.

#### 2.3.4. Isolasi sel makrofag dan uji fagositosis makrofag

Mencit Balb/c dikorbankan, kulit pada bagian perut dibersihkan dengan alkohol 70% dan bagian peritoneumnya dibuka. Sepuluh mL medium RPMI 1640 dingin disuntikkan ke rongga peritoneum, kemudian ditekan-tekan perlahan sekitar 3 menit. Selanjutnya cairan peritoneum diambil dengan spuit injeksi. Cairan peritoneum disentrifuse dengan kecepatan 2.000 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C, lalu bagian supernatan dibuang, pada bagian pelet ditambahkan 3 mL medium komplit (berisi RPMI, penicillin-streptomycin 2%, fungizone (amphotericin B) 0,5% dan FBS 10%). Setelah kepadatan sel dihitung, selanjutnya diresuspensikan dengan medium komplit hingga diperoleh kepadatan  $2,5 \times 10^6$  sel/mL. Suspensi sel dikultur pada *plate* 24 *well* yang sudah diberi *coverslips*. Setiap *well* diberi suspensi sel 200  $\mu\text{L}$  ( $5 \times 10^5$  sel). Selanjutnya diinkubasi pada inkubator suhu 37°C dalam 5% CO<sub>2</sub> semalam. Media dibuang hingga tinggal makrofag dalam *coverslips*, selanjutnya dicuci sekali dengan media RPMI, ditambah 1 mL medium komplit lalu diinkubasi 1 jam. Sebanyak 300  $\mu\text{L}$  suspensi *latex beads* dalam medium komplit (kepadatan  $2,5 \times 10^7$  sel/mL) ditambahkan ke tiap *well* lalu diinkubasi dalam inkubator CO<sub>2</sub> selama 60 menit, selanjutnya media dibuang dan *coverslips* dicuci PBS sebanyak 3 kali lalu dikeringkan pada temperatur kamar. Fiksasi dengan metanol dilakukan selama 30 detik, kemudian metanol dibuang. Pewarnaan dengan giemsa 20% v/v dilakukan selama 30 menit kemudian dicuci menggunakan aquadest 4-5 kali dan dibiarkan kering pada temperatur kamar. Selanjutnya *coverslips* dilihat di bawah mikroskop dengan perbesaran 400 kali dan dihitung indeks fagositosis serta kapasitas fagositosisnya. Kapasitas fagositosis yaitu perbandingan jumlah makrofag yang memfagositosis *latex beads* terhadap jumlah makrofag yang dihitung (100 makrofag) dikalikan 100% (Beandrade, 2018). Indeks fagositosis yaitu jumlah *latex beads* yang difagositosis makrofag dibandingkan dengan jumlah makrofag yang aktif (Lestari *et al.*, 2012).

### 2.3.5. Produksi nitrit oksid dari makrofag peritoneal

Sel peritoneal dengan kepadatan  $1 \times 10^6$  sel/mL dikultur dalam *plate 24 well* dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dalam inkubator  $\text{CO}_2$  5%, selanjutnya diambil supernatannya. Larutan stok  $\text{NaNO}_2$  dengan kadar  $2000 \mu\text{M}$  dibuat dengan menimbang  $69,0 \text{ mg NaNO}_2$  kemudian dilarutkan dalam  $100 \text{ mL}$  aqua bidestilata. Sebagai standar dibuat kurva baku  $\text{NaNO}_2$  dengan konsentrasi  $0\text{-}100 \mu\text{M}$ . Sebanyak  $100 \mu\text{L}$  supernatan dan seri larutan standar  $\text{NaNO}_2$  dimasukkan dalam *microplate 96 well* dengan 3 kali replikasi. Reagen Griess (campuran Griess A dan B dengan perbandingan 1:1) sebanyak  $100 \mu\text{L}$  ditambahkan dalam tiap *well* dan diinkubasi selama 15 menit pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya. Absorbansi diukur menggunakan ELISA *microplate reader* pada lambda  $550 \text{ nm}$ . Data absorbansi larutan standar  $\text{NaNO}_2$  digunakan untuk membuat persamaan yang berfungsi untuk menghitung kadar nitrit oksid ( $\mu\text{M}$ ) yang terdapat dalam supernatan. Pengujian nitrit oksid mengacu pada metode Griess (Green *et al.*, 1982).

### 2.3.6. Isolasi limfosit dan uji proliferasi

Jaringan limpa diisolasi secara aseptik dari mencit, setelah itu dimasukkan ke dalam cawan petri steril yang mengandung RPMI 1640 untuk mendapatkan suspensi limfosit dalam medium, kemudian disentrifuse  $2000 \text{ rpm}$  selama 10 menit pada suhu  $4^\circ\text{C}$ . Supernatan dibuang dan pelet dilarutkan dalam buffer Ammonium Chloride ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) untuk melisiskan eritrosit dan dibiarkan pada temperatur kamar selama 5 menit. Selanjutnya disentrifuse kembali selama 10 menit dan supernatan dibuang. Pelet ditambah medium komplet (yang mengandung fetal bovine serum) hingga kepadatan  $1,5 \times 10^6$  sel/mL kemudian dikultur dengan volume  $100 \mu\text{L/well}$  ke dalam *96-well microplate*. Sebanyak  $2 \mu\text{L}$  Phytohaemagglutinin (PHA) ditambahkan ke tiap *well* pada kelompok kontrol dan perlakuan, dan diinkubasi dalam inkubator  $\text{CO}_2$  pada suhu  $37^\circ\text{C}$  selama 48 jam. Selanjutnya setiap *well* ditambah  $10 \text{ uL}$  MTT  $5 \text{ mg/mL}$  lalu diinkubasi kembali dalam inkubator  $\text{CO}_2$  pada  $37^\circ\text{C}$  selama 4 jam. Kristal formazan akan terbentuk dari reaksi antara MTT dengan sel yang hidup. Seratus  $\mu\text{L}$  reagen stopper (10% SDS) dalam  $50 \mu\text{L}$   $0,01 \text{ N}$  HCl ditambahkan ke setiap *well*, lalu diinkubasi semalam. Proliferasi limfosit diukur dari *optical density* (OD) dengan ELISA *microplate reader* pada  $550 \text{ nm}$  (Senas & Linawati, 2012).

### 2.3.7. Analisis produksi antibodi (IgG) dan sitokin

Darah (sekitar  $1 \text{ mL}$ ) diambil dari pleksus retroorbital mencit pada hari ke-19. Sampel darah dibiarkan selama 1 jam pada temperatur kamar. Darah disentrifuse  $4000 \text{ rpm}$  selama 10 menit, dan supernatan (serum) disimpan pada suhu  $-80^\circ\text{C}$  sampai digunakan. Kadar IgG,  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-10 dalam serum ditentukan dengan metode sandwich ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). *Optical density* diukur menggunakan ELISA *microplate reader* pada

panjang gelombang 450 nm (mengacu kepada prosedur Fine test mouse ELISA kit). Data *Optical Density* (OD) larutan standar yang dibuat 7 seri konsentrasi dipakai untuk membuat kurva baku sehingga dihasilkan persamaan yang berfungsi untuk menghitung kadar sitokin dan antibodi (pg/mL) yang terdapat dalam serum.

#### 2.3.8. Analisis data

Data disajikan dalam *mean ± standar error mean* (SEM). Normalitas data dianalisis dengan uji Saphiro Wilk dan homogenitas data dianalisis dengan Levene test. Selanjutnya data yang terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan homogen ( $p > 0,05$ ) dianalisis menggunakan Anova satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% untuk membandingkan antar kelompok perlakuan. Apabila berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) dilanjutkan uji post hoc *Least Significance different* (LSD) dengan taraf kepercayaan 95%. Sedangkan untuk data yang terdistribusi tidak normal atau tidak homogen diuji statistik menggunakan Kruskal Wallis, jika terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dengan taraf kepercayaan 95%.

### 3. Hasil dan Pembahasan

#### 3.1. Hasil uji kromatografi lapis tipis (KLT)

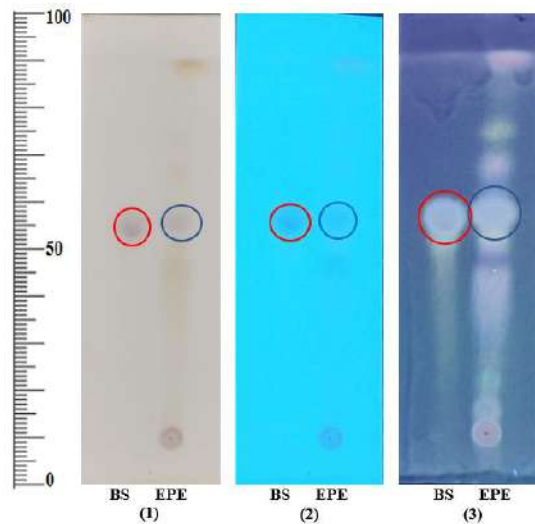
Ekstraksi serbuk bengkoang menggunakan metode sokhletasi menghasilkan ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang sebanyak 22gram dengan persen rendemen sebesar 0,51%. Hasil uji KLT ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang menggunakan fase gerak petroleum eter-etil asetat (8:2) v/v dan disemprot dengan pereaksi Lieberman Burchard (LB), menunjukkan bahwa EPE bengkoang mengandung senyawa  $\beta$ -sitosterol yang ditandai dengan terbentuknya warna agak ungu (dilihat pada sinar tampak) dan Rf yang sama dengan pembanding  $\beta$ -sitosterol yaitu Rf 0,58 (Gambar 1). Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekstrak petroleum eter bengkoang mengandung senyawa fitosterol yang berupa  $\beta$ -sitosterol (Lukitaningsih, 2012).

Sinar UV<sub>366</sub> nm setelah disemprot LB.

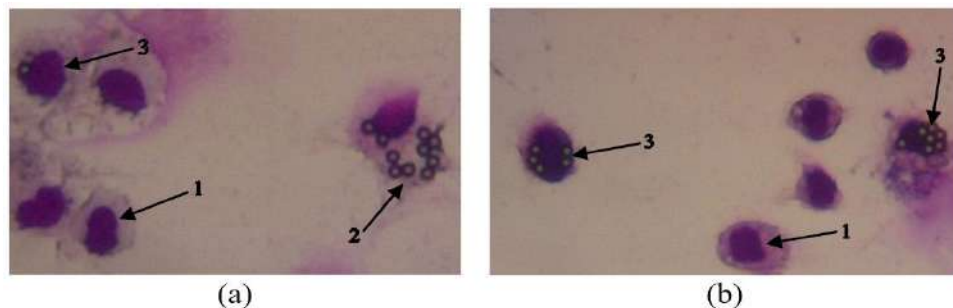
#### 3.2. Aktivitas imunomodulator *in vivo*

##### 3.2.1. Peningkatan aktivitas fagositosis makrofag

Aktivitas makrofag bisa diukur berdasarkan kemampuannya dalam memfagosit partikel *latex beads* dan memproduksi nitrit oksid (NO). Pada uji ini menggunakan metode *latex beads* seperti terlihat pada Gambar 2. Penggunaan latex beads ukuran 3  $\mu$ m sebagai model uji fagositosis karena ukuran *latex beads* hampir sama dengan bakteri yaitu antara 1-10  $\mu$ m serta menyesuaikan ukuran makrofag yakni antara 100-225  $\mu$ m. *Latex beads* tidak terwarnai oleh giemsa, sehingga mudah diamati di bawah mikroskop cahaya (Champion *et al.*, 2008; Desjardins & Griffiths, 2003).



**Gambar 1.** Hasil uji KLT ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang dan  $\beta$ -sitosterol (BS). Keterangan: Sampel : EPE bengkoang 1% (v/v) dalam metanol sebanyak 5 totolan, Pembanding:  $\beta$ -sitosterol 1% (v/v) dalam etil asetat sebanyak 2 totolan; Fase diam : Silica gel 60 F<sub>254</sub>; Fase gerak : Petroleum eter-etil asetat (8:2) v/v, jarak elusi 8 cm; Deteksi dengan disemprot reagen Liebermann Burchard (LB), dipanaskan 100°C selama 5 menit; (1). Sinar tampak setelah disemprot LB; (2). Sinar UV<sub>254</sub> nm setelah disemprot LB; (3).



**Gambar 2.** Uji fagositosis makrofag pada kelompok kontrol (a) dan kelompok perlakuan ekstrak petroleum eter bengkoang (b). Keterangan: (1) makrofag, (2) latex beads, dan (3) makrofag yang makan latex beads.

Makrofag mempunyai peran penting dalam imunitas nonspesifik melalui aksi fagositosis mikroba. Mikroba yang masuk ke badan (inang) akan berikatan dengan reseptor sel fagosit, lalu membran sel fagosit akan mengelilingi mikroba tersebut dan mencerna mikroba di dalam fagosom. Proses selanjutnya terjadi fusi antara fagosom dan lisosom, hal ini menyebabkan aktivasi fagosit membentuk fagolisosom (mikroba dimusnahkan oleh enzim lisosom di dalam fagosit) (Abbas *et al.*, 2018; Baratawidjaja & Rengganis, 2016).

Ekstrak petroleum eter bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kg BB mampu meningkatkan indeks fagositosis dan kapasitas fagositosis secara bermakna bila dibandingkan kontrol negatif ( $p < 0,05$ ) sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 3. Peningkatan kapasitas fagositosis akibat perlakuan EPE 100 mg/kgBB lebih kecil (berbeda signifikan) jika dibandingkan kontrol positif (levamisol), sedangkan peningkatan kapasitas fagositosis kelompok EPE 200 mg/kgBB setara

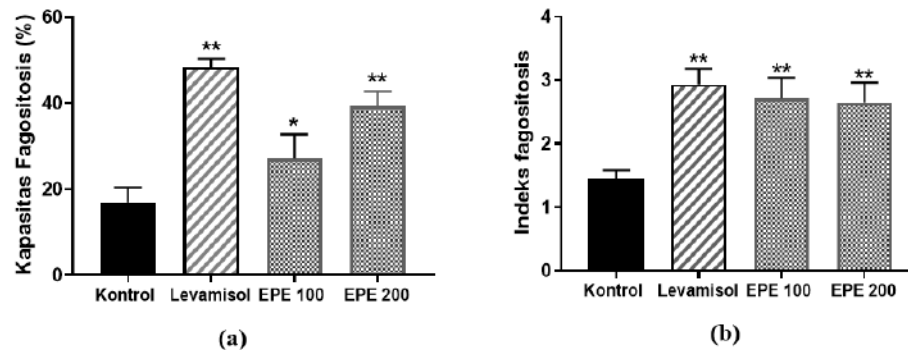
dengan kontrol positif ( $p > 0,05$ ). Peningkatan indeks fagositosis pada ekstrak petroleum eter dosis 100 dan 200 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dibanding kontrol positif (levamisol). Pada penelitian ini hanya menggunakan 2 variasi dosis untuk melihat efek imunomodulator dari ekstrak petroleum eter bengkoang, belum sampai mencari dosis yang efektif karena masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Peningkatan kapasitas fagositosis ini diduga karena kandungan  $\beta$ -sitosterol dalam ekstrak petroleum eter bengkoang. Dalam penelitian pendahuluan *in vitro*, menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol konsentrasi 12,5-50  $\mu\text{g/mL}$  mampu memodulasi makrofag dengan meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag. Indeks fagositosis (IF) setelah pemberian  $\beta$ -sitosterol meningkat menjadi sekitar 2,8 sementara IF kelompok kontrol sel 1,5 dan kapasitas fagositosisnya (KF) meningkat menjadi 40-45% sedangkan KF kelompok kontrol sel sebesar 19% (Sujono *et al.*, 2021).

Umbi bengkoang mengandung polisakarida, fiber dan pektin yang telah terbukti sebagai imunomodulator (Baroroh *et al.*, 2020, Baroroh *et al.*, 2021; Kumalasari *et al.*, 2014). Baik polisakarida, fiber dan pektin merupakan senyawa yang bersifat polar. Penelitian ini menggunakan ekstrak petroleum eter yang mengandung senyawa-senyawa yang bersifat nonpolar. Berdasarkan studi literatur, dalam ekstrak petroleum eter bengkoang dilaporkan mengandung senyawa  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, 9,12-tricosandiene, trilinolein, palmitic acid, hexadecyl pentanoate (Lukitaningsih, 2009). Berbagai senyawa tersebut yang terkandung dalam ekstrak petroleum eter, beberapa penelitian (publikasi) melaporkan bahwa senyawa  $\beta$ -sitosterol menunjukkan aktivitas sebagai imunomodulator.  $\beta$ -sitosterol mampu meningkatkan kapasitas fagositosis *in vitro* (Wahdaningsih *et al.*, 2021), meningkatkan aktivitas fagositik dari sel U937 (Boukes & Venter, 2016), dapat memodulasi fungsi makrofag (Liu *et al.*, 2019).  $\beta$ -sitosterol juga meningkatkan respon imun pada hewan uji ayam broiler dan babi (Cheng *et al.*, 2020; Fraile *et al.*, 2012). Oleh karena itu dalam penelitian ini dilakukan KLT dengan pembandingan  $\beta$ -sitosterol untuk membuktikan bahwa ekstrak petroleum eter bengkoang mengandung senyawa tersebut, sehingga  $\beta$ -sitosterol mempunyai potensi sebagai salah satu parameter mutu ekstrak.

Mikroba bisa dibunuh melalui produksi *respiratory burst* yaitu proses yang menghasilkan ROI (*reactive oxygen intermediates*). Bersamaan dengan terbentuknya fagolisosom, reseptor fagosit yang mengikat mikroba akan mengirim sinyal untuk mengaktifkan beberapa enzim dalam fagolisosom diantaranya adalah enzim oksidase fagosit yang terbentuk karena adanya pengaruh mediator inflamasi seperti TNF (*tumor necrosis factor*), LTB4 (leukotrien A4), dan PAF (*platelet activating factor*). Adanya enzim tersebut akan mengubah molekul oksigen menjadi anion superoksid, radikal bebas serta  $\text{H}_2\text{O}_2$  yang merupakan bahan oksidatif poten



terhadap mikroba. Bahan-bahan tersebut disebut ROI yang sangat toksik bagi bakteri dan jaringan, namun bersifat sangat tidak stabil, dalam waktu singkat dipecah menjadi  $H_2O_2$  yang akhirnya dipecah katalase. Selain itu ada enzim lain yakni iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) yang merupakan katalase dalam pengubahan arginin menjadi NO (nitrit oksid) yang juga bersifat bakterisidal (Baratawidjaja & Rengganis, 2016).



**Gambar 3.** Efek ekstrak petroleum eter umbi bengkoang terhadap kapasitas fagositosis makrofag (a) dan indeks fagositosis (b)  $n = 5$ . \* $p < 0,05$  dan \*\* $p < 0,01$ .

Vaksin hepatitis B (yang mengandung antigen virus hepatitis B) diinduksikan secara intraperitoneal pada mencit sebanyak 2 kali pada hari ke-7 dan 14. Vaksin hepatitis B di sini sebagai antigen yang digunakan untuk menstimulasi/mengaktivasi makrofag. Proses selanjutnya makrofag yang sudah teraktivasi akan menstimulasi produksi nitrit oksid (NO) yakni suatu radikal bebas yang bersifat toksik bagi agen asing yang bersifat patogenik (bakterisidal) (Lestari *et al.*, 2012). Nitrit oksid mempunyai peranan yang penting dalam regulasi respon imun (Kim *et al.*, 2011). Produksi NO pada kelompok yang diberi perlakuan EPE bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kgBB menunjukkan peningkatan tetapi tidak berbeda signifikan dibanding kontrol (Tabel 1). Adanya peningkatan dosis ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang (100 dan 200 mg/kgBB) menunjukkan peningkatan kapasitas fagositosis (persentase sel makrofag yang memfagosit *latex beads*) secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Peningkatan dosis ekstrak petroleum eter tidak menyebabkan perubahan indeks fagositosis yang signifikan ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan hal ini menunjukkan bahwa adanya peningkatan dosis EPE meningkatkan kapasitas fagositosis namun tidak mempengaruhi indeks fagositosisnya jika dibanding EPE dosis 100 mg/kgBB. Peningkatan dosis EPE akan meningkatkan produksi NO namun perubahannya tidak signifikan dibanding dosis 100 mg/kgBB ( $p > 0,05$ ). Menurut Hirayama *et al.*, (2018) peningkatan aktivitas makrofag menunjukkan adanya peningkatan respon imun terhadap bakteri, virus dan antigen lainnya.

### 3.2.2. Aktivitas proliferasi limfosit

Sel limfosit diisolasi secara aseptis dari spleen (limpa) hewan uji mencit. Penggunaan limpa sebagai sumber limfosit karena limpa merupakan organ limfoid sekunder yang berisi sel T dan B (Abbas *et al.*, 2018; Baratawidjaja & Rengganis, 2016). Limfosit merupakan bagian dari respon imun adaptif dan penting bagi fungsi imun normal.

Peningkatan absorbansi atau *optical density* (OD) pada kelompok yang diberi perlakuan kontrol positif (levamisol 2,5 mg/kgBB) dan EPE bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kgBB dibandingkan terhadap kontrol negatif dapat dilihat pada tabel 1. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol positif dan EPE bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kgBB mampu meningkatkan proliferasi sel limfosit mencit yang sebelumnya sudah diinduksi antigen berupa vaksin hepatitis B. Adanya peningkatan proliferasi sel limfosit bisa diukur dari peningkatan nilai absorbansi (OD), dimana semakin banyak sel limfosit yang berproliferasi (sel hidup) maka pada pengujian MTT lebih banyak terbentuk kristal formazan (perubahan warna ungu menjadi lebih pekat). Jumlah sel limfosit yang berproliferasi sebanding dengan intensitas warna (absorbansi) yang terbaca pada panjang gelombang 550 nm (Khusnawati *et al.*, 2015). Adanya peningkatan proliferasi limfosit ini mengindikasikan adanya peningkatan pada respon imun spesifik, namun diperlukan pengujian lebih lanjut terkait aktivitasnya pada imunitas seluler atau humoral.

**Tabel 1.** Efek ekstrak petroleum eter umbi bengkoang terhadap proliferasi limfosit, produksi nitrit oksid, sitokin (IL-10 dan TNF- $\alpha$ ) pada mencit yang diinduksi vaksin hepatitis B. Keterangan : OD (*optical density*), data disajikan dalam bentuk *mean*  $\pm$  SEM (*standard error mean*) dengan n=5; untuk nitrit oksid n=4, EPE (ekstrak petroleum eter); TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), IL-10 (interleukin-10), <sup>a</sup>p<0,01, <sup>b</sup>p<0,05, berbeda signifikan dibanding kelompok kontrol

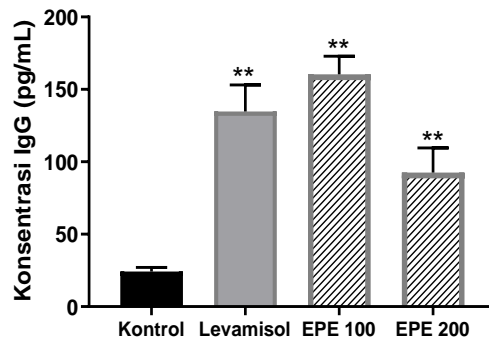
Perlakuan	Proliferasi limfosit (OD)	Nitrit oksid ( $\mu$ M)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
Kontrol	0,116 $\pm$ 0,006	0,84 $\pm$ 0,36	353,80 $\pm$ 33,67	74,04 $\pm$ 10,60
Levamisol 2,5 mg/kgBB	0,164 $\pm$ 0,008 <sup>a</sup>	2,45 $\pm$ 0,26 <sup>a</sup>	448,40 $\pm$ 21,93	60,80 $\pm$ 7,91
EPE bengkoang 100 mg/kgBB	0,132 $\pm$ 0,003 <sup>a</sup>	1,38 $\pm$ 0,36	332,00 $\pm$ 33,43	94,06 $\pm$ 21,56
EPE bengkoang 200 mg/kgBB	0,147 $\pm$ 0,003 <sup>a</sup>	1,77 $\pm$ 0,42	484,00 $\pm$ 41,62 <sup>b</sup>	59,42 $\pm$ 8,12

### 3.2.3. Produksi sitokin dan imunoglobulin

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin yang bersumber dari makrofag dan sel T. Sitokin ini berperan penting pada inflamasi akut (proinflamasi) terhadap mikrobia atau antigen. Pada konsentrasi yang rendah TNF bekerja pada leukosit dan endotel untuk menstimulasi terjadinya inflamasi (peradangan) akut, sedangkan pada konsentrasi yang *moderate* berperan pada inflamasi yang sistemik, dan jika kadarnya sangat tinggi dapat menyebabkan gangguan patologik syok sepsis. Interleukin-10 (IL-10) diproduksi oleh makrofag yang aktif, yang merupakan sitokin antiinflamasi, dimana IL-10 ini berperan sebagai inhibitor makrofag dan sel dendritik dalam mengontrol reaksi imun non spesifik dan imun seluler (Baratawidjaja & Rengganis, 2016).

Tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian EPE bengkoang dosis 200 mg/kgBB meningkatkan kadar TNF- $\alpha$  dan menurunkan IL-10 dibandingkan pada dosis 100 mg/kgBB, walaupun perubahannya tidak bermakna bila dibandingkan kontrol negatif ( $P>0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis yang lebih besar, EPE bengkoang menunjukkan efek inflamasi. Hasil ini agak berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa  $\beta$ -sitosterol bersifat antiinflamasi (menghambat produksi sitokin proinflamatori) dengan menurunkan ekspresi mediator inflamasi yang diinduksi Lipopolisakarida (LPS) yakni IL-6, iNOS, TNF- $\alpha$ , COX-2. Analisis jalur pensinyalan terkait menunjukkan bahwa perlakuan dengan  $\beta$ -sitosterol dapat menghambat aktivasi jalur p38, ERK, dan NF- $\kappa$ B yang diinduksi LPS (Sun *et al.*, 2020). Selain itu, sejumlah studi pada hewan juga menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol mengurangi sekresi sitokin proinflamatori seperti pada keadaan edema dan meningkatkan sitokin antiinflamatori (Sayeed *et al.*, 2016). Senyawa  $\beta$ -sitosterol memodulasi polarisasi makrofag dan mengurangi inflamasi rheumatoid pada mencit. Pada studi yang lain yang dilakukan secara *in vivo* dengan pemberian injeksi  $\beta$ -sitosterol dosis 20 dan 50 mg/kgBB setiap 2 hari setelah booster imunisasi *collagen-induced arthritis* (CIA), menunjukkan bahwa pada dosis 50 mg/kgBB mampu menurunkan produksi TNF- $\alpha$  secara signifikan dibanding dosis 20 mg/kgBB (Liu *et al.*, 2019). Adanya perbedaan hasil penelitian ini dibanding dengan penelitian sebelumnya dimungkinkan karena pada penelitian sebelumnya yang digunakan adalah senyawa standard  $\beta$ -sitosterol, sementara yang digunakan dalam penelitian ini masih berupa ekstrak non polar yang mengandung beberapa senyawa seperti 9,12 tricosandiene, palmitic acid,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, trilinolein, hexadecyl pentanoate (Lukitaningsih, 2009).

Vaksin hepatitis B sebagai antigen diberikan pada hari ke-7 dan 14 setelah perlakuan ekstrak. Tujuan pemberian vaksin 2 kali dimaksudkan agar sistem imun dalam tubuh mampu mengenal kembali atau mempunyai memori yang sudah terbentuk selama perlakuan. Kadar antibodi (imunoglobulin) diukur pada hari ke-19 karena fase lag dari respon imun primer, yaitu munculnya IgM biasanya muncul 5-10 hari setelah masuknya antigen, sedangkan IgG mencapai puncaknya pada hari ke 10 sampai hari ke 14 (Abbas *et al.*, 2018). Ketika terjadi pengulangan masuknya antigen, lag fase muncul biasanya pada hari ke 1-3 setelah infeksi ulangan (Ademokun & Dunn-Walters, 2010; Male *et al.*, 2013). Respon sekunder jika dibandingkan terhadap respon primer, produksi antibodinya lebih besar dan puncak level antibodi tercapai lebih cepat (sekitar 2-3 hari dibandingkan jika tanpa booster sekitar 7 hari), isotip utama adalah IgG dibanding IgM dan afinitas antibodi menjadi lebih besar (Descotes, 2014).



**Gambar 4.** Konsentrasi IgG setelah pemberian ekstrak petroleum eter (EPE) bengkoang pada mencit yang diinduksi vaksin hepatitis B (*mean*  $\pm$  SEM, n=5) \*\*p<0,01 berbeda signifikan terhadap kontrol.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis EPE bengkoang, kadar immunoglobulin semakin kecil (Gambar 4), hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yakni model imunisasi *collagen-induced arthritis* (CIA) yang dikarakterisasi oleh antigen spesifik yang poten terhadap respon imun humoral. Hasil menunjukkan bahwa treatment  $\beta$ -sitosterol secara signifikan menghambat produksi collagen-specific IgG ( $p < 0.05$ ), hal ini menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol mengurangi respon imun humoral (Liu *et al.*, 2019).

Penelitian ini menggunakan levamisol sebagai kontrol positif yakni suatu obat golongan imidazothiazol. Dalam penggunaan klinis levamisol digunakan sebagai anthelmentik dan juga imunostimulan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa levamisol mampu meningkatkan fagositosis makrofag, produksi nitrit oksid, proliferasi limfosit serta menstimulasi produksi antibodi (IgG) dan sitokin TNF- $\alpha$ . Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menyatakan bahwa levamisol meningkatkan fagositosis makrofag, antibodi (IgM, dan IgG), kadar IL-5, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (Mohamed *et al.*, 2016). Levamisol mampu meningkatkan respon proliferasi limfosit (Chandy *et al.*, 2016).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EPE bengkoang mempunyai efek imunostimulan terhadap parameter fagositosis makrofag, yaitu mampu meningkatkan fagositosis makrofag (baik kapasitas maupun indeks fagositosis). Namun semakin tinggi dosis menyebabkan penurunan nilai immunoglobulin G (IgG). Sedangkan produksi TNF- $\alpha$  pada kelompok yang diberi perlakuan EPE bengkoang dosis 200 mg/kgBB menunjukkan peningkatan produksi TNF- $\alpha$ , sedangkan dengan dosis yang sama produksi sitokin antiinflamasi IL-10 mengalami penurunan namun perubahannya tidak signifikan dibanding kontrol.

Penelitian lebih lanjut dengan rentang variasi dosis yang lebih besar dari dosis terendah sampai dosis tertinggi perlu dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat dosis optimum EPE bengkoang sebagai imunomodulator. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yakni ekstrak petroleum eter daun Ara (*Ficus racemosa* Linn.) pada dosis kecil menunjukkan

efek imunostimulan sedangkan pada dosis yang lebih besar menunjukkan efek immunosupresan dengan parameter indeks fagositosis mencit (Trihastuty *et al.*, 2019). Penelitian lain yang sejenis (aktivitas immunomodulator menggunakan ekstrak bersifat non polar dengan tanaman yang berbeda) yang dilakukan oleh Bafna & Mishra, (2007) menunjukkan pola yang hampir sama seperti ekstrak petroleum eter bunga *Sphaeranthus indicus* yang diberikan dengan dosis bertingkat yaitu 50, 100, 200, 300, 400 mg/kgBB menunjukkan bahwa semakin besar dosis indeks fagositiknya meningkat. Dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis optimum dalam meningkatkan IgG, pada dosis yang lebih besar menunjukkan penurunan aktivitas. Salah satu senyawa yang terkandung dalam ekstrak petroleum eter bunga *S. indicus* adalah  $\beta$ -sitosterol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak petroleum eter bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kgBB mempunyai efek imunostimulan terhadap respon imun non spesifik (fagositosis makrofag), namun pada dosis 200 mg/kgBB terjadi penurunan respon imun spesifik (IgG), sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan apakah dengan peningkatan dosis EPE justru menurunkan respon imun (immunosupresan).

#### 4. Kesimpulan

Ekstrak petroleum eter bengkoang dosis 100 dan 200 mg/kgBB mempunyai aktivitas immunomodulator *in vivo*. Peningkatan dosis ekstrak petroleum eter mempengaruhi respon imun non spesifik berupa peningkatan aktivitas fagositosis makrofag dan produksi NO, selain itu juga terjadi peningkatan produksi TNF- $\alpha$  dan penurunan IL-10. Respon imun spesifik yang berupa proliferasi limfosit juga meningkat, namun pada dosis yang lebih tinggi yakni 200 mg/kgBB terjadi penurunan respon imun humoral (IgG).

#### Ucapan Terimakasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi UGM yang telah mendanai penelitian ini melalui penelitian kolaboratif antara dosen dan mahasiswa tahun 2019.

#### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

#### Daftar Pustaka

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., dan Pillai, S. (2018). *Cellular and molecular immunology e-Book* (Ninth). Philadelphia: Elsevier.
- Ademokun, A. A., dan Dunn-Walters, D. (2010). Immune Responses: Primary and Secondary. *Encyclopedia of Life Sciences, September*, 1–9.
- Bafna, A. R., dan Mishra, S. H. (2007). Immunomodulatory activity of petroleum ether extract of flower heads of *Sphaeranthus indicus* linn. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 7(1), 25–37.
- Baratawidjaja, K. G., dan Rengganis, I. (2016). *Imunologi Dasar* (11 ed.). Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Baroroh, H. N., Nugroho, A. E., Lukitaningsih, E., dan Nurrochmad, A. (2020). Water-soluble fiber from bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) tuber modulates immune system

- activity in male mice. *Scientia Pharmaceutica*, 88(0034), 1–12.
- Baroroh, H. N., Nugroho, A. E., Lukitaningsih, E., dan Nurrochmad, A. (2021). Immune-enhancing effect of bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) fiber fractions on mouse peritoneal macrophages, lymphocytes, and cytokines. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 12(1), 84–91.
- Beandrade, M. U. (2018). Formulasi dan Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Jinten Hitam (*Nigella Sativa*) dengan Fase Minyak Ikan Hiu Cucut Botol (*Centrophorus* Sp) serta Uji Aktivitas Immunostimulan. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 50–61.
- Boukes, G. J., dan Venter, V. de. M. (2016). In vitro modulation of the innate immune response and phagocytosis by three *Hypoxis* spp. and their phytosterols. *South African Journal of Botany*, 102, 120–126.
- Champion, J. A., Walker, A., dan Mitragotri, S. (2008). Role of particle size in phagocytosis of polymeric microspheres. *Pharmaceutical Research*, 25(8), 1815–1821.
- Chandy, M. L., Soman, C., Kumar, S. P., Kurup, S., dan Jose, R. (2016). Understanding molecular mechanisms in multivariant actions of levamisole as an anti-helminthic, anti-inflammatory, antioxidant, anti-neoplastic and immunomodulatory drug. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 28(4), 354–357.
- Cheng, Y., Chen, Y., Li, J., Qu, H., Zhao, Y., Wen, C., dan Zhou, Y. (2020). Dietary  $\beta$ -sitosterol regulates serum lipid level and improves immune function, antioxidant status, and intestinal morphology in broilers. *Poultry Science*, 99(3), 1400–1408.
- Descotes, J. (2014). Immune System. In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* (Third Edit, Vol. 2). France: Elsevier.
- Desjardins, M., dan Griffiths, G. (2003). Phagocytosis: Latex leads the way. *Current Opinion in Cell Biology*, 15(4), 498–503.
- Fraile, L., Crisci, E., Córdoba, L., Navarro, M. A., Osada, J., dan Montoya, M. (2012). Immunomodulatory properties of Beta-sitosterol in pig immune responses. *International Immunopharmacology*, 13(3), 316–321.
- Green, L. C., Wagner, D. A., Glogowski, J., Skipper, P. L., Wishnok, J. S., dan Tannenbaum, S. R. (1982). Analysis of nitrate, nitrite, dan [15N]nitrate in biological fluids. *Analytical Biochemistry*, 126(1), 131–138.
- Hidayah, W. W., Kusriani, D., dan Fachriyah, E. (2016). Isolasi, Identifikasi Senyawa Steroid dari Daun Getih-Getihan (*Rivina humilis* L.) dan Uji Aktivitas sebagai Antibakteri. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 19(1), 32.
- Hirayama, D., Iida, T., dan Nakase, H. (2018). The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1).
- Khusnawati, N. N., Pramono, S., dan Sasmito, E. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanolik 50% Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap Peningkatan Proliferasi Sel Limfosit Mencit Jantan Galur Balb/c yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B. *Traditional Medicine*, 20(3), 164–169.
- Kim, J.-K., Cho, M. L., Karnjanapratum, S., Shin, I. S., dan You, S. G. (2011). In vitro and in vivo immunomodulatory activity of sulfated polysaccharides from *Enteromorpha prolifera*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(5), 1051–1058.
- Kumalasari, I. D., Nishi, K., Harmayani, E., Raharjo, S., dan Sugahara, T. (2013). Effect of bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) fiber extract on murine macrophage-like J774.1 cells and mouse peritoneal macrophages. *Journal of Functional Foods*, 5(2), 582–589.
- Kumalasari, I. D., Nishi, K., Harmayani, E., Raharjo, S., dan Sugahara, T. (2014). Immunomodulatory activity of Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) fiber extract in vitro and in vivo. *Cytotechnology*, 66(1), 75–85.
- Lestari, L. A., Soesatyo, M. H. N. E., Irvati, S., dan Harmayani, E. (2012). Peningkatan

- aktivitas fagositosis dan produksi nitrit oksida pada makrofag peritoneum tikus *Sprague Dawley* yang diberi *Lactobacillus plantarum* Mut7 dan ekstrak serat ubi jalar. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 9(2), 64–72.
- Liu, R., Hao, D., Xu, W., Li, J., Li, X., Shen, D., Sheng, K., Zhao, L., Xu, W., Gao, Z., Zhao, X., Liu, Q., dan Zhang, Y. (2019).  $\beta$ -Sitosterol modulates macrophage polarization and attenuates rheumatoid inflammation in mice. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 161–168.
- Lukitaningsih, E. (2009). The exploration of whitening and sun screening compounds in bengkoang roots (*Pachyrhizus erosus*). *Doctoral dissertation*. Universität Würzburg.
- Lukitaningsih, E. (2012). Phytosterol Content in Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*). *Pharmacon*, 13(2), 47–54.
- Lukitaningsih, E., dan Holzgrabe, U. (2014). Bioactive Compounds in Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) as Antioxidant and Tyrosinase Inhibiting Agents. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 25(2), 68.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., dan Roitt, I. (2013). *Immunology* (Eighth (ed.); Nomor 1). London: Elsevier.
- Mohamed, E. H., Abdel-Aziz Baiomy, A., Ibrahim, Z. S., dan Soliman, M. M. (2016). Modulatory effects of levamisole and garlic oil on the immune response of Wistar rats: Biochemical, immunohistochemical, molecular and immunological study. *Molecular Medicine Reports*, 14(3), 2755–2763.
- Noman, A. S. M., Hoque, M. A., Haque, M. M., Pervin, F., dan Karim, M. R. (2007). *Food chemistry nutritional and anti-nutritional components in Pachyrhizus erosus L. tuber*. 102, 1112–1118.
- Novrianto, M. A., Wibowo, M. A., dan Ardiningsih, P. (2016). Karakterisasi senyawa fitosterol dari ekstrak daun Soma (*Ploiarium alternifolium* Melch) dengan Metode H-NMR. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 6(4), 69–74.
- Nurrochmad, A., Leviana, F., Wulancarsari, C. G., dan Lukitaningsih, E. (2010). Phytoestrogens of *Pachyrhizus erosus* prevent bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *International Journal of Phytomedicine*, 2(4), 363–372.
- Nurrochmad, A., Lukitaningsih, E., Monikawati, A., Septhea, D. B., dan Meiyanto, E. (2013). Combination of low-concentration of novel phytoestrogen (8,9)-furanyl-pterocarpan-3-ol from *Pachyrhizus erosus* attenuated tamoxifen-associated growth inhibition on breast cancer T47D cells. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(11), 847–852.
- Park, C. J., dan Han, J. S. (2015). Hypoglycemic effect of jicama (*Pachyrhizus erosus*) extract on streptozotocin-induced diabetic mice. *Preventive Nutrition and Food Science*, 20(2), 88–93.
- Sayeed, B. M., Karim, S., Sharmin, T., dan Morshed, M. (2016). Critical Analysis on Characterization, Systemic Effect, and Therapeutic Potential of Beta-Sitosterol: A Plant-Derived Orphan Phytosterol. *Medicines*, 3(29), 1–25.
- Senas, K. S., dan Linawati, Y. (2012). Pengaruh Pemberian Madu Hutan Terhadap Proliferasi Limfosit pada Hewan Uji Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 9(2), 85–90.
- Sujono, T. A., Nurrochmad, A., Lukitaningsih, E., dan Nugroho, A. E. (2021). Immunomodulatory Effect of Petroleum Ether Extract and Ethyl Acetate Fraction of Bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) in vitro. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(4), 454–463.
- Sun, Y., Gao, L., Hou, W., dan Wu, J. (2020).  $\beta$ -Sitosterol Alleviates Inflammatory Response via Inhibiting the Activation of ERK / p38 and NF- $\kappa$ B Pathways in LPS-exposed BV2 cells. *BioMed Research International*, 2020, 1–10.
- Tafrihani, A. S., Gono, C. M. P., Natasia, N., dan Ikawati, M. (2021). Potensi Biji Duwet (*Syzygium cumini* L. (Skeels.)) Sebagai Imunomodulator Pendamping Kemoterapi: Sebuah Ulasan. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2),

216–227.

- Trihastuty, A., Aini, S. R., dan Hamdin, C. D. (2019). Efek Ekstrak Petroleum Eter Daun Ara (*Ficus racemosa* Linn.) pada Indeks Fagositosis Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(2), 169–174.
- Wahdaningsih, S., Wahyuono, S., Riyanto, S., dan Murwanti, R. (2018). Antioxidant activity of red dragon fruit peel (*Hylocereus polyrhizus* (F.A.C. weber) britton and rose) isolates using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), 124–128.
- Wahdaningsih, S., Wahyuono, S., Riyanto, S., dan Murwanti, R. (2021). B-Sitosterol of Red Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) and Its Response to Macrophage And Nitric Oxide. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32(3), 399–407.
- Widyatmoko, A., Hastutik, D., Sudarmanto, A., dan Lukitaningsih, E. (2016). Vitamin C, Vitamin A and Apha Hydroxy Acid in Bengkoang (*Pachyrhizus erosus*). *Trad. Med. J.*, 21(1), 48–54.
- Winanta, A., Hertiani, T., Purwantiningsih, dan Siswadi. (2019). In vivo immunomodulatory activity of faloak bark extract (*Sterculia quadrifida* R.Br). *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 22(12), 590–596.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



## **Penggunaan Antivirus Remdesivir untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur**

**Nyoman Budiarta Siada<sup>1</sup>, Rr Asih Juanita<sup>1\*</sup>, Dwi Arymbhi Sanjaya<sup>1</sup>, Herleeyana Meriyani<sup>1</sup> dan Triska Ananda Rahayu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11A, Bali, Indonesia, 80233.

<sup>2</sup>Program Studi Diploma III Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja No. 11A, Bali, Indonesia, 80233.

\*email korespondensi: [rrasihjuanita@unmas.ac.id](mailto:rrasihjuanita@unmas.ac.id)

*Received 25 November 2021, Accepted 31 May 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh coronavirus jenis baru yang selanjutnya disebut SARS-CoV 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*). Terapi farmakologi yang diharapkan mampu mengatasi COVID-19 adalah pemberian antivirus. Remdesivir antivirus yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk mengobati COVID-19. Namun, Remdesivir belum memiliki cukup data tentang keefektifan dan keamanannya untuk terapi pasien COVID-19 dengan kehamilan. Tujuan dari penelitian ini yaitu memuat informasi kajian literatur mengenai dosis pemberian, efek samping, dan rekomendasi pemberiannya dari berbagai artikel. Metode yang digunakan adalah studi literatur dengan menelaah artikel-artikel dan pedoman terapi yang relevan. Hasil kajian yang telah dilakukan, dosis Remdesivir sebagai antivirus adalah 200 mg melalui intravena pada hari pertama, diikuti dengan 100 mg melalui intravena pada hari berikutnya. Remdesivir memberikan efek samping seperti toksik pada hati hingga menyebabkan disfungsi hati, mual, gangguan gastrointestinal, diare, ruam kulit, disfungsi ginjal, sakit kepala, dan hipersensitivitas. Penggunaan Remdesivir untuk pengobatan COVID-19 pada ibu hamil harus mempertimbangkan manfaat dan kemungkinan efek sampingnya, dikarenakan hingga saat ini belum dilakukan uji klinis terkait penggunaan pengobatan Remdesivir untuk COVID-19 pada kehamilan.

**Kata kunci:** corona virus disease-19; dosis; efek samping; kehamilan; Remdesivir

**Abstract. Remdesivir Antiviral Therapy for COVID-19 Patients with Pregnancy: an Overview.** COVID-19 is a disease caused by a new type of coronavirus, hereinafter referred as SARS-CoV2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*). One of the pharmacological therapies that is expected to be able to treat COVID-19 is the antivirals. Remdesivir is approved by the FDA for the treatment of COVID-19. However, Remdesivir not have enough data about the effectiveness and safety for the treatment of COVID-19 in pregnancy. The purpose of this study was to obtain information about doses, side effects, and recommendation of Remdesivir for the treatment of COVID-19 in pregnancy. This research is a literature study by reviewing several relevant journals and treatment guidelines. The antiviral dose of Remdesivir is 200 mg intravenously on the first day, followed by 100 mg intravenously on the next days. Remdesivir has several side effects for instance liver dysfunction, nausea, gastrointestinal disturbances, diarrhea, skin rashes, kidney dysfunction, headaches, and hypersensitivity. The use of Remdesivir for the treatment of COVID-19 in pregnant women must consider the benefits and any possible adverse events. This is because there were no clinical trials has been conducted yet regarding the use of Remdesivir for COVID-19 in pregnancy.

**Keywords:** corona virus disease-19; dosage; adverse reaction; pregnancy; Remdesivir

## 1. Pendahuluan

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan masalah kesehatan dunia yang saat ini menjadi sorotan bagi para ilmuwan Kesehatan dan masyarakat umum. *World Health Organization* (WHO) telah menetapkan COVID-19 sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat Meresahkan Dunia (KMMD) pada tanggal 30 Januari 2020 dan akhirnya ditetapkan sebagai Pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* jenis baru yang selanjutnya disebut SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) yang ditemukan pada tahun 2019. Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak mengalami gejala apapun bahkan tetap merasa sehat. Gejala dari COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering (Kemenkes RI, 2020).

Terapi farmakologi yang diharapkan mampu mengatasi COVID-19 salah satunya adalah dengan pemberian antivirus. Menurut *National Institutes of Health*, Remdesivir merupakan antivirus yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk mengobati COVID-19. Remdesivir merupakan analog nukleosida baru yang memiliki aktivitas antivirus yang dapat melawan virus seperti *severe acute respiratory syndrome* (SARS) atau *middle east respiratory syndrome* (MERS) *coronavirus*. Remdesivir memiliki spektrum antivirus yang luas dan telah menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap *novel coronavirus* (NCoV), termasuk SARS-CoV (Charan *et al.*, 2021; Handayani *et al.*, 2020).

COVID-19 pada kondisi kehamilan memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya prognosis penyakit yang lebih berat dibandingkan dengan populasi umum. Kehamilan dengan infeksi dapat menyebabkan terjadinya gawat janin dan persalinan prematur. Angka kematian pada wanita hamil akibat COVID-19 mencapai 25% dari populasi (Budi *et al.*, 2022; Favilli *et al.*, 2020; Juanita *et al.*, 2021; Kundarto & Faizah, 2021). Hingga saat ini, pengetahuan tentang COVID-19 yang berhubungan dengan kehamilan dan janin masih terbatas dan belum ada rekomendasi yang dikeluarkan oleh WHO secara spesifik untuk penanganan COVID-19 pada kehamilan.

Penelitian mengenai kajian efektivitas terapi dan efek samping penggunaan Remdesivir sebagai antivirus pada pasien COVID-19 dengan kehamilan belum dilakukan. Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu kajian pustaka yang memuat informasi mengenai dosis pemberian, efek samping, dan rekomendasi pemberiannya dari berbagai artikel yang relevan. Kajian pustaka ini akan memberikan gambaran tentang penggunaan dan keamanan Remdesivir sebagai antivirus pada pasien COVID-19 dengan kehamilan.

## 2. Metode

Artikel ini merupakan studi kajian pustaka yang mengumpulkan dan menelaah informasi dari berbagai artikel dan pedoman terkait dengan pemberian dan efek samping Remdesivir sebagai antivirus pada pasien COVID-19 dengan kehamilan. Studi kajian pustaka ini akan memberikan gambaran (*overview*) tentang pemberian dan efek samping Remdesivir sebagai antivirus pada pasien COVID-19 dengan kehamilan.

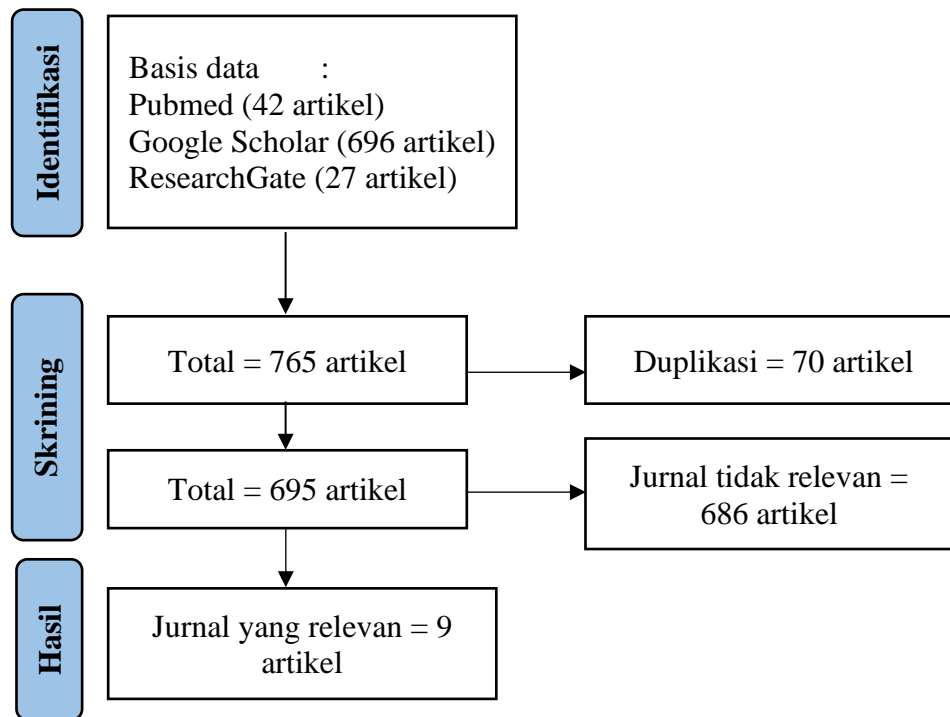
### 2.1. Basis data yang digunakan

Penulisan artikel disusun secara komprehensif dengan mengkaji hasil dari penelitian pada artikel dan pedoman yang telah di publikasikan di berbagai artikel internasional, yang kemudian diakses melalui PubMed, Google Scholar, ResearchGate dengan menggunakan kata kunci yang dikombinasikan dengan *Boolean logic*. Pencarian artikel dilakukan dengan batasan tahun publikasi, yakni sejak Januari tahun 2012 hingga Juli tahun 2021. Semua artikel yang ditemukan ditelaah lebih lanjut dan hanya disaring yang terkait dengan penggunaan antivirus Remdesivir pada COVID-19 dan atau SARS-CoV-2 dengan kehamilan, yakni dosis, mekanisme kerja obat, efek samping obat.

Proses penelusuran artikel yang dilakukan pada database PubMed menggunakan kata kunci [COVID-19 AND SARS-CoV-2 AND Remdesivir AND *pregnancy*] memperoleh 42 artikel. Pada Google Scholar dengan menggunakan kata kunci yang sama memperoleh 696 artikel. Pada ResearchGate dengan melakukan pencarian pada kolom pencarian menggunakan kata kunci yang sama memperoleh 27 artikel. Artikel yang diperoleh yaitu 765, ditemukan duplikasi sebanyak 70 artikel sehingga total yang didapatkan menjadi 695 artikel. Proses selanjutnya adalah melakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi yaitu artikel *full text* yang menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris, memiliki *Digital Object Identifier (DOI)*, serta hanya disaring artikel yang terkait dengan pemberian Remdesivir pada pasien COVID-19 dengan kehamilan, dosis Remdesivir, mekanisme kerja obat, efek samping obat serta *pregnancy categories* yang mempengaruhi keamanan *treatment* pada wanita hamil. Artikel dalam bentuk survei, korespondensi, dan serta artikel yang tidak memiliki DOI tidak disertakan dalam kajian ini. Hasil skrining tersebut didapatkan sembilan (9) artikel yang relevan. Gambar diagram pemilihan artikel yang digunakan dalam studi literatur dapat dilihat pada Gambar 1.

### 2.2. Basis data uji klinik

Data uji klinik penggunaan Remdesivir pada pasien COVID-19 dengan kehamilan, dicari dengan menggunakan basis data ClinicalTrials.gov dengan kata kunci Remdesivir, COVID-19, dan *pregnancy* dengan menggunakan filter “*recruiting*”.



**Gambar 1.** Diagram pemilihan artikel tentang pasien COVID-19 dengan kehamilan.

### 3. Hasil dan Pembahasan

Proses pencarian artikel yang dilakukan pada PubMed, Google Scholar, ResearchGate dengan menggunakan kata kunci yang dihubungkan dengan *Boolean Logic* menghasilkan 765 artikel. Artikel yang diperoleh dari hasil pencarian, selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan bahasa, judul, abstrak, DOI, dan pengecekan duplikasi. Setelah dilakukan pemilihan dan sintesis, terdapat Sembilan (9) artikel yang relevan. Sebanyak tiga (3) artikel merupakan artikel *review*, lima (5) *original* artikel, dan satu (1) artikel merupakan pedoman yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM).

#### 3.1. Rekomendasi pemberian antivirus Remdesivir untuk pasien COVID-19 dengan kehamilan

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab COVID-19 ini dinamakan SARS-CoV-2 (Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2020). Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu  $>38^{\circ}\text{C}$ ), batuk dan kesulitan bernapas. Pengetahuan tentang infeksi COVID-19 dalam hubungannya dengan kehamilan dan janin masih terbatas dan belum ada rekomendasi yang dikeluarkan oleh WHO secara spesifik untuk penanganan COVID-19 dengan kehamilan. Kehamilan memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya perkembangan penyakit menjadi lebih buruk serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan populasi umum (Favilli *et al.*, 2020).

Terapi farmakologi yang diharapkan mampu mengatasi COVID-19 salah satunya adalah dengan pemberian antivirus. Remdesivir adalah analog nukleosida baru yang memiliki aktivitas antivirus yang dapat melawan virus seperti SARS/MERS CoV. Remdesivir menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap *novel Corona Virus* (NCoV), termasuk SARS-CoV (Kemenkes RI, 2020). Remdesivir merupakan suatu *phosphoramidate prodrug*, yang di dalam tubuh akan termetabolisme menjadi *C-adenosine nucleoside analogue* GS-441524 sebagai metabolit aktifnya. Mekanisme kerja Remdesivir terutama terkait dengan replikasi virus. Remdesivir merupakan analog nukleosida adenosin yang akan mengganggu kerja RNA polimerase dari virus dan selanjutnya menurunkan kemampuan replikasi virus. Penempatan Remdesivir sebagai analog adenosin akan mengakhiri proses transkripsi, yang akhirnya menyebabkan virus tidak dapat bereplikasi atau menginfeksi sel yang lain (Setiadi *et al.*, 2020).

Remdesivir merupakan salah satu daftar obat antivirus yang digunakan pasien COVID-19 di Amerika dan Indonesia. Penggunaan Remdesivir telah disetujui oleh *European Medicines Agency* (EMA) dan *Food Drug Administration* (FDA) sebagai *compassionate use*, yaitu suatu obat yang dapat digunakan karena memiliki potensi sebagai antivirus pada COVID-19 walaupun belum mendapat persetujuan secara resmi. Pemberian Remdesivir dianjurkan untuk pasien dewasa dan anak usia  $\geq 12$  tahun dengan berat badan  $\geq 40$  kg yang memerlukan ventilasi mekanik invasif (BPOM RI, 2020a). Menurut data hasil observasi yang dilakukan oleh Biegel, *et al.* (2021) penggunaan terapi Remdesivir dapat mempersingkat waktu pemulihan pada pasien COVID-19 yang di rawat di rumah sakit dan memiliki riwayat infeksi saluran pernafasan (Beigel *et al.*, 2020).

Remdesivir digunakan pada terapi COVID-19 dengan kondisi yang parah, yang didefinisikan sebagai adanya infeksi SARS-CoV-2, yang memiliki profil saturasi oksigen  $\leq 94\%$  saat menghirup udara sekitar atau membutuhkan dukungan oksigen (McCoy *et al.*, 2020). Remdesivir bekerja sebagai analog adenosin trifosfat (ATP) dan bergabung ke rantai RNA pada SARS-CoV-2. Akibatnya terjadi hambatan enzim RNA *dependent RNA polymerase* (RdRp) yang menyebabkan terminasi/proses pembentukan rantai RNA pada saat replikasi RNA virus (BPOM RI, 2020b).

Uji klinis untuk mengevaluasi keamanan dan aktivitas antivirus Remdesivir pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 ringan hingga sedang atau berat masih dilakukan di Amerika Serikat dan Cina. *National Institutes of Health* (NIH) melaporkan bahwa Remdesivir membantu mempercepat waktu pemulihan pada pasien COVID-19 yang parah. Percobaan ini menunjukkan bahwa pemulihan berkurang dari 15 menjadi 11 hari. Pada tanggal 1 Mei 2020, beberapa hari setelah data awal uji coba Remdesivir dirilis oleh NIH, FDA menyetujui otorisasi

Penggunaan Darurat/*Emergency Use Authorization* (EUA) Remdesivir untuk pengobatan COVID-19 pada orang dewasa dan anak-anak yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit parah (Favilli *et al.*, 2020). Jepang juga telah menyetujui Remdesivir sebagai pengobatan untuk COVID-19 merujuk pada EUA dari *United States Food and Drugs Administration* (USFDA) (Lukito, 2020). Namun, karena wanita hamil dianggap sebagai populasi yang rentan dan tidak diikutsertakan dalam uji klinis untuk Remdesivir, maka uji klinis tidak dilakukan pada pasien hamil untuk alasan keamanan dan ini berarti bahwa obat yang mungkin efektif pada populasi umum tidak dapat digunakan untuk wanita hamil karena kurangnya pengetahuan tentang efek samping pada kategori kehamilan, sehingga menggunakan obat khusus untuk COVID-19 dalam kehamilan harus memperhitungkan manfaat dan kemungkinan efek samping dalam setiap kasus seperti yang terlihat pada Tabel 1 (Favilli *et al.*, 2020; McCoy *et al.*, 2020).

Dosis penggunaan Remdesivir pada pasien COVID-19 dengan kehamilan beragam sesuai dengan kondisi pasien dan pertimbangan dokter. Namun, berdasarkan studi pustaka yang telah dilakukan (Tabel 1) delapan dari sembilan literatur merekomendasikan penggunaan Remdesivir pada COVID-19 dengan kehamilan dengan dosis Remdesivir sebagai antivirus adalah 200 mg melalui intravena pada hari pertama, diikuti dengan 100 mg melalui intravena pada hari berikutnya (Burwick *et al.*, 2020; Dande *et al.*, 2021; Favilli *et al.*, 2020; Igbiosa *et al.*, 2020; Instiaty *et al.*, 2020; McCoy *et al.*, 2020).

Hingga saat ini penelitian yang menggunakan desain penelitian *case report* tentang pemberian Remdesivir pada pasien COVID-19 dengan kehamilan menunjukkan respon klinik yang baik dan dapat ditoleransi (Burwick *et al.*, 2020). Dalam studi toksisitas reproduksi non-klinis yang menggunakan hewan coba, dilaporkan bahwa pemberian Remdesivir dalam dosis terapi tidak menimbulkan efek samping pada perkembangan embrio janin hewan coba (Singh *et al.*, 2020).

### **3.2. Efek samping penggunaan Remdesivir untuk pasien COVID-19 dengan kehamilan**

Secara umum penggunaan Remdesivir dapat menyebabkan efek samping seperti peningkatan efek toksik pada hati hingga menyebabkan disfungsi hati, mual, gangguan gastrointestinal, diare, ruam kulit, dan disfungsi ginjal, sakit kepala, dan hipersensivitas. Secara keseluruhan, sepertiga pasien yang diberikan Remdesivir mengalami peningkatan enzim hati, peningkatan enzim hati dilihat dari Aspartate transaminase (AST) atau Alanine Aminotransferase (ALT) yang mengalami peningkatan 5 kali dari batas normal. Namun jenis enzim hati yang meningkat belum dapat ditentukan karena tidak tersedianya data informasi lebih lanjut terkait laporan kasus tersebut, untuk mengetahui efek samping Remdesivir dalam meningkatkan enzim hati diperlukan tes fungsi hati sebelum memulai terapi Remdesivir dan

Remdesivir tidak boleh diberikan pada pasien dengan tingkat ALT lebih dari 5 kali tingkat normal. Peningkatan ALT dapat menyebabkan gejala peradangan hati hingga peningkatan enzim hati lainnya (Sabers *et al.*, 2020).

US FDA tidak merekomendasikan penggunaan Remdesivir pada ibu hamil, sedangkan dalam *Therapeutic Goods Administration Australia* (TGA AU) juga dijelaskan bahwa Remdesivir masuk pada kategori B2 merupakan obat yang hanya diminum oleh sejumlah wanita hamil dan wanita usia subur, tanpa peningkatan frekuensi malformasi (bentuk yang tidak sempurna) atau efek berbahaya langsung atau tidak langsung lainnya pada janin manusia yang telah diamati. Penelitian pada hewan tidak memadai atau mungkin kurang, tetapi data yang tersedia tidak menunjukkan bukti peningkatan kejadian kerusakan janin (Malekzadeh *et al.*, 2020; Shareef *et al.*, 2021).

*Gilead Sciences* salah satu perusahaan biofarmasi di Amerika Serikat, mulai menerima permintaan dari dokter untuk penggunaan Remdesivir pada wanita hamil dengan COVID-19 pada 21 Maret 2020 melalui protokol pasien tunggal. Untuk setiap pasien COVID-19 dengan kehamilan yang diobati dengan Remdesivir harus sesuai dengan pertimbangan dokter, pengaturan dan persetujuan dewan peninjau kelembagaan atau komite etika independen, tim Pengobatan Ibu-Janin dan Penyakit Menular di masing-masing institusi, serta atas persetujuan pasien dan keluarga pasien (McCoy *et al.*, 2020).

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), (2020) telah menerbitkan EUA sejak tanggal 19 September 2020 untuk obat Remdesivir. Izin penggunaan darurat Remdesivir untuk mengobati COVID-19, namun hanya untuk pasien dewasa dan remaja (usia 12 tahun atau lebih yang memiliki berat badan 40 kg atau lebih) dan merupakan pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat inap di rumah sakit. Keamanan penggunaan Remdesivir dalam kehamilan sejauh ini hanya dievaluasi pada penelitian pada hewan dan uji klinis kecil untuk pengobatan Ebola, yang tidak menunjukkan efek samping pada ibu, janin, atau neonatal. Sampai saat ini, belum ada hasil uji coba klinis pengobatan Remdesivir untuk COVID-19 parah termasuk untuk wanita hamil. Apabila diperlukan dalam kondisi darurat pada pasien COVID-19 dengan kehamilan, penggunaan Remdesivir harus mempertimbangkan rasio manfaat dan efek yang tidak dikehendaki (McCoy *et al.*, 2020).

**Tabel 1.** Data informasi Remdesivir untuk kehamilan. Keterangan: \* Obat yang telah diminum hanya oleh sejumlah wanita hamil dan wanita usia subur, tanpa peningkatan frekuensi malformasi (bentuk yang tidak sempurna) atau efek berbahaya langsung atau tidak langsung lainnya pada janin manusia yang telah diamati. Penelitian pada hewan tidak memadai atau mungkin kurang, tetapi data yang tersedia tidak menunjukkan bukti peningkatan kejadian kerusakan janin.

No	Artikel	Karakteristik Pasien	Dosis yang dianjurkan	Efek Samping	FDA Pregnancy Category (US)	TGA Pregnancy Category (AU)
1	(Favilli <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan kehamilan	Dosis tunggal intravena 200 mg, dan dosis infus harian 100 mg selama 9 hari.	Tidak ada efek samping		
2	(Dande <i>et al.</i> , 2021)	Pasien COVID-19 disertai pneumonia dengan usia kehamilan 29 minggu	Dosis 200 mg pada hari pertama diikuti dengan 100 mg setiap hari selama 4 hari berikutnya melalui intravena	Tidak ada efek samping.		
3	(Igbinosa <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan usia kehamilan 25 minggu	Dalam dosis tunggal intravena 200 mg pada hari pertama diikuti dengan pemberian 100 mg intravena pada hari ke 2-.	Tidak ada efek samping.		
4	(Instiaty <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan kehamilan	Dosis 200 mg intravena selama 30 menit diikuti dengan 100 mg intravena selama 9-13 hari	1. Gangguan gastrointestinal 2. Peningkatan efek toksik pada hati.		
5	(Hayakawa <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan kehamilan	-	1. Gangguan hati 2. Diare 3. Ruam kulit 4. Disfungsi ginjal	Tidak direkomendasikan pada ibu hamil.	Kategori B2*
6	(Naqvi <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan usia kehamilan 22-23 minggu	Dosis 200 mg intravena pada hari pertama dan diikuti 100 mg intravena selama 4 hari			
7	(McCoy <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan usia kehamilan 16-31 minggu	Dosis 200 mg intravena pada hari pertama dan diikuti 100 mg intravena selama 9 hari			
8	(Burwick <i>et al.</i> , 2020)	Pasien COVID-19 dengan usia kehamilan rata-rata 28 minggu	Dosis 200 mg intravena pada hari pertama dan diikuti 100 mg intravena selama 10 hari			
9	(BPOM RI, 2020a)	Pasien COVID-19	Dosis 200 mg intravena pada hari pertama dan diikuti 100 mg intravena selama 9 hari. Penggunaan dapat dilakukan selama 5 hari dan tidak boleh lebih dari 10 hari.			



## Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penulisan studi literatur ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2021 dengan nomor kontrak 123.13/E.4/FF-UNMAS/IX/2021

## Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

## Daftar Pustaka

- BPOM RI. (2020a). *Informatorium obat Covid*. Jakarta: BPOM RI
- BPOM RI. (2020b, 31 Maret). *Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor: Hk.02.02.1.2.03.20.134\_Tahun\_2020.Pdf*. Diakses dari <https://covid19.hukumonline.com/2020/03/31/keputusan-kepala-badan-pengawas-obat-dan-makanan-nomor-hk-02-02-1-2-03-20-134-tahun-2020/>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., dan Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826.
- Budi, D. S., Pratama, N. R., Wafa, I. A., Putra, M., Wardhana, M. P., dan Wungu, C. D. K. (2022). Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. *Heliyon*, 8(1), e08835. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e08835>
- Burwick, R. M., Yawetz, S., Stephenson, K. E., Collier, A.-R. Y., Sen, P., Blackburn, B. G., Kojic, E. M., Hirshberg, A., Suarez, J. F., Sobieszczyk, M. E., Marks, K. M., Mazur, S., Big, C., Manuel, O., Morlin, G., Rose, S. J., Naqvi, M., Goldfarb, I. T., DeZure, A., dan Short, W. R. (2020). Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), 1–9.
- Charan, J., Kaur, R. J., Bhardwaj, P., Haque, M., Sharma, P., Misra, S., dan Godman, B. (2021). Rapid review of suspected adverse drug events due to remdesivir in the WHO database; findings and implications. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(1), 95–103.
- Dande, R., Qureshi, A., Persaud, K., Puri, C., Zulfiqar, S., dan Awasthi, S. (2021). Remdesivir in a pregnant patient with COVID-19 pneumonia. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 11(1), 103–106.
- Favilli, A., Mattei Gentili, M., Raspa, F., Giardina, I., Parazzini, F., Vitagliano, A., Borisova, A. V., dan Gerli, S. (2020). Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 35(11), 1–14. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1774875>
- Handayani, D., Hadi D.R., Isbaniah, F., Burhan, E., dan Agustin, H. (2020). Penyakit Virus Corona 2019, *Jurnal Respirologi Indonesia*. 3(1), 9–12.
- Hayakawa, S., Komine-Aizawa, S., dan Mor, G. G. (2020). Covid-19 pandemic and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(10), 1958–1966.
- Igbinosa, I., Miller, S., Bianco, K., Nelson, J., Kappagoda, S., Blackburn, B. G., Grant, P., Subramanian, A., Lyell, D. J., El-Sayed, Y. Y., dan Aziz, N. (2020). Use of remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(5), 768–770. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.001>
- Insiaty, Sri Darmayani, I. G. A. A. P., Marzuki, J. E., Angelia, F., William, Siane, A., Sary, L. D., Yohanes, L., Widyastuti, R., Nova, R., Simorangkir, D. S., Lonah, Safitri, Y., Aliska, G., dan Gayatri, A. (2020). Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review. *Medical Journal of Indonesia*, 29(3), 332–345.
- Juanita, R. A., Meriyani, H., Sanjaya, D. A., Siada, N. B., dan Purnamasari, P. S. (2021).

- Penggunaan Low Molecular Weight Heparin untuk Pasien COVID-19 dengan Kehamilan: Studi Literatur. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 339–348.
- Kemkes RI. (2020). *Pedoman Kesiapan Menghadapi COVID-19*, Jakarta Selatan: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit
- Kundarto, W., dan 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), 229.
- Lukito, J. I. (2020). Tinjauan Antivirus untuk Terapi COVID-19. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(5),:340-345.
- Malekzadeh, R., Abedini, A., Mohsenpour, B., Sharifipour, E., Ghasemian, R., Javad-Mousavi, S. A., Khodashahi, R., Darban, M., Kalantari, S., dan Abdollahi, N. (2020). Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *International Immunopharmacology*, 89, 107102.
- McCoy, J. A., Short, W. R., Srinivas, S. K., Levine, L. D., dan Hirshberg, A. (2020). Compassionate use of remdesivir for treatment of severe coronavirus disease 2019 in pregnant women at a United States academic center. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(3), 100164. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100164>
- Naqvi, M., Zakowski, P., Glucksman, L., Smithson, S., dan Burwick, R. M. (2020). Tocilizumab and Remdesivir in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and Gynecology*, 136(5), 1025–1029.
- Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. (2020). *Rekomendasi Penanganan Infeksi Virus Corona (Covid-19) Pada Maternal (Hamil, Bersalin Dan Nifas) Revisi 2*. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi.
- Sabers, A. J., Williams, A. L., dan Farley, T. M. (2020). Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection. *BMJ Case Reports*, 13(10), 1–3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239210>
- Setiadi, A. P., Wibowo, Y. I., Halim, S. V., Brata, C., Presley, B., dan Setiawan, E. (2020). Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), 70. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2020.9.1.70>
- Shareef, U. M. M. A., Kumar, V., dan Kamath, V. (2021). What's new in COVID-19? *APIK Journal of Internal Medicine*, 9(1), 29.
- Singh, A. K., Singh, A., Singh, R., dan Misra, A. (2020). Remdesivir in COVID-19: a critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 641–648.



## Modifications and Pharmaceutical Applications of Glucomannan as Novel Pharmaceutical Excipient in Indonesia: Review Article

Nuur Aanisah<sup>1,3\*</sup>, Yoga Windhu Wardhana<sup>1,2</sup> and Anis Yohana Chaerunisa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang No. Km 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia, 45363.

<sup>2</sup>Study Center on the Development of Pharmaceutical Preparations, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang No. Km 21, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia, 45363.

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Tadulako, Jl. Soekarno Hatta Km. 9, Kota Palu, Sulawesi Tengah, Indonesia, 94148.

\*email correspondence: [nuuraanisah95@gmail.com](mailto:nuuraanisah95@gmail.com)

*Received 29 October 2021, Accepted 31 May 2022, Published 15 July 2022*

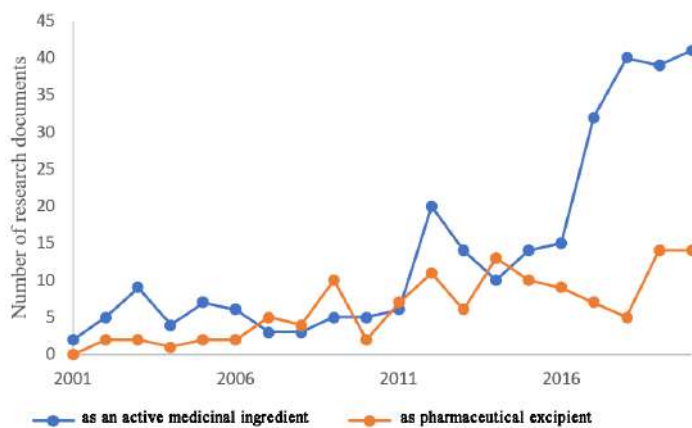
**Abstract:** Currently, Indonesia is excessively dependent on imported raw materials, such as pharmaceutical excipients. In this regard, the current pandemic should remind the critical nature of independence in purchasing raw resources to cope with future dynamics. One of the causes of dependence is the lack of raw materials management, specifically from biological sources abundantly available. A significant advantage is directed towards natural excipients because large quantities of more affordable plants ensure sustained availability in nature. Therefore, this study highlighted the possibility of using excipients derived from natural resources that are commonly used yet underutilized in Indonesia, such as glucomannan (GM). Indonesia has the potential to produce GM, considering the high natural resources as its source. However, it has not been applied extensively in pharmaceutical preparations due to diverse uses in several countries' drug, food, and cosmetic industries. This study aimed to discuss the modifications of GM and their use as pharmaceutical excipients with better physical properties. Additionally, the potential of melinjo seeds that have not been widely used was also analyzed. Melinjo seeds can be used as a source of GM due to their fairly large polysaccharide of about 64.11%. This issue will promote national autonomy in developing novel pharmaceutical excipients derived from natural resources that are highly economical and innovative.

**Keywords:** glucomannan; modification; natural excipients; pharmaceutical application

### 1. Introduction

Indonesia has 10% of the world's plant species, making it one of the most varied countries in terms of flora diversity (Rintelen *et al.*, 2017). Based on Scopus data 2021, we were looking for several research studies on native plant species in Indonesia, both as medicinal ingredients and pharmaceutical excipients. While those that are not related to the two things were excluded. The results showed that research studies in Indonesia have a dominant tendency to find an active medicinal ingredients rather than the natural excipients (Figure 1) (Scopus, 2021). However, excipients are the most significant component of any pharmaceutical formulation derived from natural or synthetic with their respective advantages. Natural excipients are still used because

they are biodegradable, low-cost raw materials that are more readily available than synthetic ones and are renewable (Tekade & Yogita, 2013). Furthermore, they can provide a steady supply of raw materials in the future when cultivated or harvested sustainably. Therefore, the demand for those materials is growing, and new sources are being developed. The potential of natural ingredients that can be used as excipient raw materials in pharmaceutical applications was discussed while responding to these conditions.

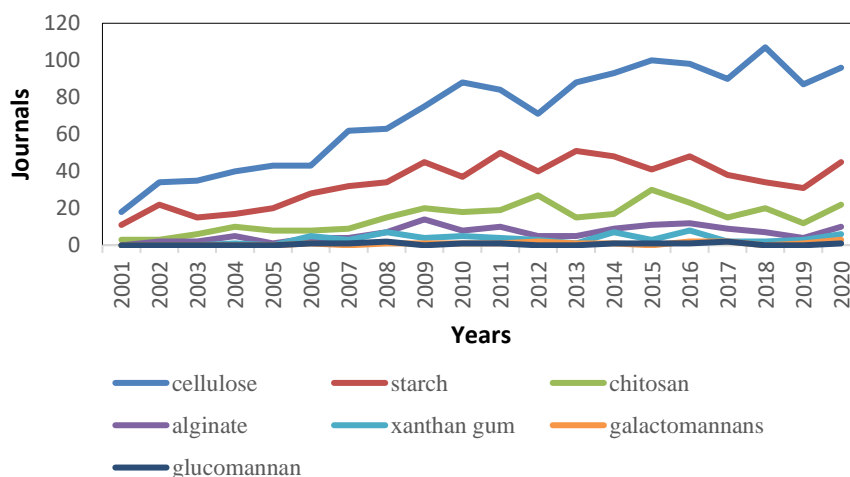


**Figure 1.** Number of scientific publications on the use of native plant species in Indonesia (Scopus, 2021).

In general, plant parts that are potential as raw materials for pharmaceutical excipients are based on their high content of polysaccharides (Pettolino *et al.*, 2012; Willför *et al.*, 2003). Polysaccharides are natural polymers most widely used as excipients in pharmaceutical preparations as binders (Owusu *et al.*, 2021), fillers (Singh *et al.*, 2020), disintegrants (Daglio *et al.*, 2019), gelling agents (He *et al.*, 2017), film formers (Gao *et al.*, 2019), emulsifier (Chivero *et al.*, 2015), stabilizers (Xu *et al.*, 2019), and others (Maniruzzaman *et al.*, 2013). However, the function of these excipients is not limited only to the pharmaceutical industry since it is useful in the food and cosmetic industries.

Glucomannans (GM) are among the polysaccharides that have not been optimally utilized as excipients. Based on Scopus (2021), the study on the use of GM in research journals in the last 20 years has been the lowest among all polysaccharides in the world (Figure 2). GM is one of the main constituent groups of hemicellulose in plant cell walls and can be useful in pharmaceutical preparations. It has adhesive properties and swells to form colloids when in contact with water (hydrocolloids). The adhesive properties are used as fillers, disintegrants, and tablet binders. Meanwhile, excellent swellability is used as a gelling agent, surfactant in cosmetics, stabilizing agent, coating film-forming, and texture-forming (Pan *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2017; Zhou *et al.*, 2013). Swelling GM can form a hydrogel layer that regulates the release of active substances such as diclofenac sodium extended-release tablets

(Korkiatithaweechai *et al.*, 2011), ketoprofen (Yu & Xiao, 2008), theophylline (Nair & Jyothi, 2013), and diltiazem sustained-release tablets (Alvarez-Manceñido *et al.*, 2008).



**Figure 2.** Plant polysaccharides used as pharmaceutical excipients in the world (Scopus, 2021).

GM is an excipient that has not been explored much with various applications in the pharmaceutical, food, and cosmetic sectors. In Indonesia, its use is limited because of the rare native plant (*Amorphophallus konjac* K. Koch); therefore, it has not received much attention. Currently, only about 100 scientific publications use GM as a pharmaceutical excipient. This number is minimal compared to other countries such as China which reached 1,100 articles. Meanwhile, Japan dominates the patent, having developed a consumable GM strain of *Amorphophallus konjac* K.Koch called konyaku (Boettger *et al.*, 2011). It also has antioxidant activity used as a polymer to manufacture hydrogels, microparticles, and nanoparticles in China and Japan (Alves *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2018; Guerreiro *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2015).

Using local materials for pharmaceutical excipient is an opportunity to answer the high dependence of imported raw materials in Indonesia. Around 96% of raw materials for medicine are still imported from other countries, especially China, India, Europe, and America (Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2013). Lack of domestic raw material production contributes to a country's reliance on foreign suppliers. As a result, the pharmaceutical industry will eventually find it challenging to produce pharmaceutical products, or drug prices will rise, making access more difficult. One of the causes of dependence on imports of raw materials is the limited upstream sector of the pharmaceutical industry, including the development of excipient raw materials.

Meanwhile, GM has many functions in pharmaceutical applications. On the other hand, the research interest in Indonesia is still limited due to the lack of its plant source availability. Therefore, this study aimed to outline the optimization of GM extraction, modification and the

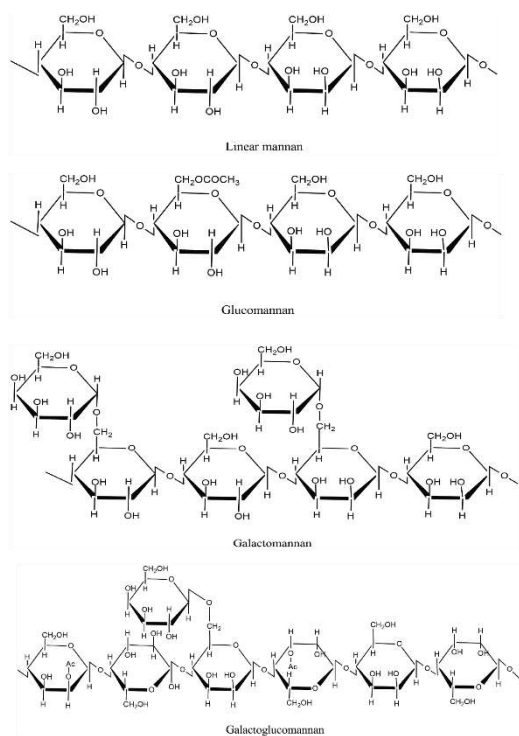
applications as well as its plants source while also motivating the procurement of novel and highly economical excipients.

## 2. Material and Methods

The method used to prepare article review is through library searches from both national and international journals downloaded from electronic databases such as Google Scholar, Scopus, and PubMed. The keywords used were “glucomannan as pharmaceutical excipient”, “optimization of glucomannan properties” and “modified glucomannan”. The number of libraries obtained was 85 journals, but those included in the inclusion criteria were 50 journals. The inclusion criteria are research articles published in 2011 – 2021 that discuss glucomannan excipients as pharmaceutical excipients. In contrast, the exclusion criteria were review articles, research articles that could not be accessed entirely and did not discuss glucomannan's optimization as an excipient in pharmaceutical preparations.

## 3. Physicochemical Characteristics

Mannan is one of the main constituent groups of hemicellulose in plant cell walls, consisting of four subfamilies, namely linear mannans, glucomannans, galactomannans, and galacto-glucomannans (Figure 3). Among the four types of mannan, glucomannan (GM) has a more natural abundance (Kuang *et al.*, 2021; Mikkelsen *et al.*, 2013)



**Figure 3.** Four different subfamilies of Mannan (a) Linear mannan, (b) Glucomannan, (c) Galactomannan, (d) Galactoglucomannan.

GM is a linear chain  $\beta$ -1,4 heteropolysaccharide composed of D-glucose and D-mannose in a molar ratio of 1:1.6 or 1:1.4; where the glucose and mannose ratio depends on the plant

source. Studies on melinjo seeds showed GM with a glucose and mannose ratio of 1:1.4 in hardwoods and 3 to 4 times higher in softwoods (Nawawi *et al.*, 2016). However, GM extracted from melinjo seeds has not been commercialized in the market. The most commonly used is konjac glucomannan (KGM), extracted from *Amorphophallus konjac* K.Koch and consumed as food in some parts of China and Japan. The Food Chemicals Codex has approved KGM as a gelling agent, viscosity enhancer, film-forming agent, and stabilizer (Du *et al.*, 2012).

GM is hydrophilic due to the abundance of hydroxyl and carbonyl groups in its molecular chain. However, its solubility in water is affected by strong hydrogen bonds after drying and purification. The stronger the bonds between the molecules, the more difficult it is to dissolve in water (Chen *et al.*, 2011). However, by increasing the concentration of the polymer, the swelling capacity will increase. This is because the hydrogen bonds limit the junction zone between GM molecules and promote interactions to form a network in the continuous liquid phase (gelation) (Zhang *et al.*, 2014)

GM has a low acetyl group branch (5-10%) at the C-6 atomic position at every 9-19 sugar residues (Wardhani *et al.*, 2017) to inhibit the formation of intramolecular hydrogen bonds, thereby increasing the solubility of GM (Wang *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2015b). Consequently, an increase in the degree of acetylation causes a delay in the gelation process which affects drug release in GM (Huang *et al.*, 2015; Wardhani *et al.*, 2017).

The molecular weight (Mw) of GM as measured by light scattering and gel permeation chromatography showed an average molecular weight range of 10 to 2,000 kDa. The high molecular weight causes GM to have the highest intrinsic viscosity among other polysaccharides, reaching 30,000 cps at a concentration of 1%. Generally, commercial GM has a viscosity of about 19,679 cps. The high viscosity of GM is explained by a solute-solvent or solute-solute interaction mechanism rather than by hydration. Several methods have been carried out to obtain GM with low Mw, namely through depolymerization. GM gelation is thermally reversible through physical agglomeration or cross-linking with other polysaccharides (such as xanthan, k-carrageenan, acetan and acetan deacetylation). The description of the physicochemical characteristics of GM is summarized in Table 1.

**Table 1.** Physico-chemical characteristics of Glucomannan (GM).

Physico-chemical characteristics	GM
Chemical composition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• consists of a linear chain of <math>\beta</math>-1,4 linked D-glucose and D-mannose</li> <li>• has an acetyl group branch randomly at the position of the C-6</li> </ul>
Molecular weight	10 – 2,000 kDa
Solubility	Soluble in boiling water (hydrophilic)

Viscosity and rheological properties      The viscosity of GM depends on the molecular weight and temperature of the solution. Solution temperature above 85°C indicates lower viscosity.

#### 4. Modified Glucomannan

**Table 2.** Effect of structural modification on the physical properties of GM and its application.

No.	GM modification	Explanation	Optimized properties	Pharmaceutical application	Ref.
1.	Carboxymethyl konjac glucomannan (CMKGM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboxomethyl incorporation in GM produces negatively charged GM derivatives</li> <li>• Carboxymethylation and deacetylation decrease the hydrophilicity of GM depending on the type of activator</li> </ul>	The nature of CMKGM relies on the degree of substitution (DS) i.e., higher DS gives: <ul style="list-style-type: none"> <li>• increased thermal stability</li> <li>• denser network structure</li> <li>• particle size reduction</li> <li>• greater elasticity</li> <li>• decrease in molecular weight</li> <li>• increased solubility in water</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• coat pH-sensitive drugs in gastric and upper gastrointestinal acids</li> <li>• matrix system for colon targeted drug delivery due to enzyme-induced degradation</li> </ul>	(Neto <i>et al.</i> , 2019; Liang <i>et al.</i> , 2015; Long <i>et al.</i> , 2011; Luan <i>et al.</i> , 2017; Magalhães <i>et al.</i> , 2009; Xiao <i>et al.</i> , 2015a)
2.	Acetylated konjac glucomannan (AceKGM)	Acetylation weakens the hydrogen bonds that are abundant in the GM molecular chain, thereby limiting its water absorption	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduce water absorption</li> <li>• improved thermoplastic properties</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modulate macrophage activity to accelerate wound healing</li> <li>• applications in nutraceuticals and pharmaceuticals, where the lowest possible water absorption is required</li> <li>• Production of biodegradable plastic</li> </ul>	(Campestrini <i>et al.</i> , 2013; Koroskenyi & McCarthy, 2001; Lin <i>et al.</i> , 2010; Wang <i>et al.</i> , 2020)
3.	Oxidized konjac glucomannan (OKGM)	GM undergoes oxidation in the $\beta$ -(1,4) molecular chain, which produces a reactive aldehyde group. The aldehyde group can be used as a crosslinking agent for macromolecules for	<ul style="list-style-type: none"> <li>• form a tighter structure</li> <li>• increase tensile strength</li> <li>• drug release depends on the pH of the medium</li> </ul>	The aldehyde group formed can be an agent for hydrogel formation through cross-linking and achieve long-term drug release	(Korkiatithaweechai <i>et al.</i> , 2011; Liu <i>et al.</i> , 2020; Lu <i>et al.</i> , 2015; Luo <i>et al.</i> , 2018)



No.	GM modification	Explanation	Optimized properties	Pharmaceutical application	Ref.
		the manufacture of hydrogels	• increase the adsorption efficiency of the hydrogel		

GM has weak mechanical properties; indicating it has a low tensile strength, hence it is susceptible to degradation, most notably when exposed to high amounts of water. This is due to the high number of hydroxyl groups in the polymeric chain, which can easily interact with water molecules and increase water absorption, thereby the gelation process decreases. Consequently, the improvement of the mechanical properties of GM was carried out to prevent the brittleness of the polymer. Additionally, several structural modifications and new processing technology were carried out through the co-process method to increase the mechanical strength of GM (Chen *et al.*, 2011).

Modification is also an effective way to expand GM applications. Chemical and physical approaches have been used to modify KGM, including structural modification and novel processing technologies through co-processing. Table 2 describes some structural modifications of GM to optimize GM properties and applications.

#### 4.1. Carboxymethyl konjac glucomannan

Modifying GM structure through carboxymethylation is one way to change the charge of polysaccharides. GM carboxymethylation (CMKGM) produces negatively charged GM derivatives. It can be applied as a vehicle for drug delivery systems through electrostatic interactions with positively charged polymers such as chitosan. The properties produced using a base depend on the degree of substitution (DS). Higher DS lowers molecular weight and particle size but produces a denser network structure, increased elasticity, solubility in water, and thermal stability. Wang *et al.* (2019) explained that the type of alkaline activator played a role in the properties of the CMKGM produced. Different effects are shown by using strong and weak bases as activators. Using sodium acetate (a weak base) as an activator cannot degrade GM since there is no decrease in molecular weight. The inclusion of a carboxymethyl group removes a small portion of the acetyl group to prevent water molecules from approaching the hydrophilic group and decreasing water solubility (Wang *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2015b).

#### 4.2. Acetylated konjac glucomannan

Acetylation is an excellent method of reducing the extremely high-water absorption of native konjac glucomannan. Furthermore, KGM (AceKGM) acetylation was carried out using the reflux method in acetic anhydride using NaOH as a catalyst. The acetylation reaction and DS rate can be increased by increasing the catalyst concentration or temperature. DS depends

on reaction conditions and affects water absorption. The original KGM DS was low at 0.05-0.08 and was not measured. A 5-fold increase in DS occurred at reflux temperature ( $\sim 120$  °C) compared to 70 °C. Water absorption reduces fast as DS increases, to the point where a very moderate DS (0.5-1.0) is adequate to reduce water absorption drastically. AceKGM swells and floats in organic solvents such as chloroform due to its increased hydrophobicity (Koroskenyi & McCarthy, 2001).

KGM is a promising material for manufacturing plastics that can be decomposed by temperature. However, it lacks thermoplasticity which typically undergoes thermal decomposition before reaching the glass transition temperature ( $T_g$ ) and melting temperature ( $T_m$ ). Therefore, Lin *et al* (2010) analyzed the effect of acetylation on the thermal stability and thermoplastic properties of KGM. The thermoplasticity of KGM increases with acetylation because it reduces hydrogen bonding. AceKGM with a DS of more than 1.25 has thermoplastic properties and can melt before thermal decomposition. The manufacture of biodegradable plastics using AceKGM can be conducted using the melt-processing or the casting method.

AceKGM can modulate macrophage activity in the pharmaceutical industry to accelerate wound healing. The enzyme-linked immunosorbent assay results (ELISA) showed that AceKGM fibrous membrane increased macrophage expression of anti-inflammatory and pro-regenerative cytokines and significantly accelerated wound healing through re-epithelialization, tissue remodeling, and collagen deposition (Wang *et al.*, 2020).

#### **4.3. Oxidized konjac glucomannan (OKGM)**

KGM is oxidized in the  $\beta$ -1,4 molecular chain due to a reaction with sodium periodate, which produces a reactive aldehyde group. The aldehyde group can be a macromolecular crosslinking agent for hydrogel formation and achieve sustained drug release. Hydrogels consist of a three-dimensional network of hydrophilic polymers, which, when placed under conditions of excess water, are able to swell and hold large amounts of water without being dissolved (Luo *et al.*, 2018).

The crosslinked polymer between OKGM and chitosan can increase the adsorption efficiency of diclofenac sodium (DFNa). CTS:OKGM:DFNa ratio of 1:2:1 (w/w) showed the slowest release of DFNa and gave the highest % adsorption efficiency. The amount of OKGM used affects the number of cross-links formed, thereby increasing the adsorption of diclofenac sodium (Korkiatithaweechai *et al.*, 2011).

#### **4.4. Combination of GM with other polymers**

Non-ionic KGM has limited use as a vehicle for drug delivery systems through electrostatic interactions. So that incorporation with other positively charged polymers can help

improve the mechanical properties of GM, which produces a hydrogel film that is elastic. The technique of combining two or more excipients designed to modify physical properties in a way that cannot be achieved by simple physical mixing is called a co-processing method. The co-processing method does not induce chemical interactions so that the co-processed excipients formed can be considered safe to use and therefore do not require additional toxicological studies, which will save manufacturing time. Another advantage of using the co-processing method in making excipients is that the co-processed excipients will cover each other's shortcomings and increase GM's stability, solubility, and gelling properties (Erdemir *et al.*, 2019; Narang & Boddu, 2015)

The co-process method helps to optimize the physical properties of each excipient. For example, stabilization of GM gels can be achieved by combining them with other polysaccharides such as xanthan gum using a freeze-drying method that results in controlled drug release (Abbaszadeh *et al.*, 2016). Hydrogels with a combination of two polysaccharides (XG and KGM) without chemical crosslinkers can form in-situ thermo-reversible hydrogels. In the healing of burns, treatment indicates immediate wound closure.

The co-processing method with milling on GM affects the particle properties. The results showed that longer milling time resulted in a higher angle of repose, lower molecular weight, and coarser powder surface. KGM powder milled for 4 hours achieved the shortest float time, longest float duration time, and optimum controlled release properties when used as excipient in the floating drug delivery system. Then, it forms a hydrogel layer for controlled drug release (Liang *et al.*, 2015).

Liu *et al.*, (2020) reported that OKGM and cassava starch prepared by dry heat showed low solubility and swellability, which was beneficial for the preparation of sustained-release tablets. Furthermore, in the same study showed that incorporation with sucrose ester with an HLB value of 5 significantly reduced the porosity and swellability of tablets and slowed drug release from 94.36% to 83.29%, and mean dissolution time increased from 4.50 hours to 5.79 hours. Meanwhile, Lu *et al.*, (2015) reported the potential of microspheres made of oxidized konjac GM (OKGM), which were cross-linked by Fe<sup>3+</sup> through the emulsification method and coated with positively charged chitosan oligosaccharides (COS) to be able to sustainably release anthocyanin antioxidants in the intestine.

## 5. Application of Glucomannan

GM has been investigated as an excipient in tablet preparations, hydrogels, and wound dressing films because it has good gelation properties and is biodegradable. The Food Chemicals Codex has approved GM as a gelling agent, viscosity enhancer, film-forming agent,

and stabilizer (Du *et al.*, 2012). Interestingly, recent studies have raised the potential of GMs for targeting nanocarriers to specific receptors, namely the mannose receptors on the cell surface. The presence of mannose on the particle surface increases the uptake of mannose receptors by M cells and macrophages (Guerreiro *et al.*, 2021). Several GM modifications as shown in Table 2 are useful for expanding GM applications, such as:

### **5.1. Glucomannan-based hydrogels**

CMKGM can form hydrogels through electrostatic interactions. The hydrogel formed exhibited a significant increase in density and tensile strength also improved the solubility of GM in water. In addition, the cross-linked CMKGM modulates the swellability and the rate of moisture transmission, thereby accelerating tissue regeneration. In addition, OKGM was used to form a network on the gelatin hydrogel (GL) which slowed the release of the drug ketoprofen, and the release rate could be adjusted according to the OKGM/GL ratio (Hongbo *et al.*, 2019; Luo *et al.*, 2018; Yu & Xiao, 2008).

### **5.2. Glucomannan-based oral colon targeting drug delivery system**

In the pharmaceutical field, GM is widely studied as an oral colon targeting drug delivery system (OCDDS) or to treat colon disease specifically because of the presence of  $\beta$ -mannanase in the colon, which substantially accelerates the degradation of GM. For instance, CMKGM is used as a delivery system for nutrients such as curcumin to the gastrointestinal tract. This system did not change the particle size and morphology of curcumin but increased the efficiency of curcumin encapsulation and then released curcumin sustainably (Wu *et al.*, 2021). Carboxymethylated KGM (CMKGM) as a matrix in colon targeted drug delivery system capable of coating the pH-sensitive drugs and degraded by hydrolysis of  $\beta$ -mannanase enzyme (Wang *et al.*, 2019; Xiao *et al.*, 2015b).

### **5.3. Glucomannan-based microparticles**

The presence of mannose in the structure of GM polymers can be used as a material for targeting macrophages. Macrophages recognize GM because it has a mannose receptor so that GM can be used as a biodegradable polymer for drugs that target macrophages. Spray-drying GM was used as a carrier matrix for tuberculosis therapy. The results showed that the microparticles consisting only of KGM displayed the most suitable characteristics compared to other spray drying excipients such as mannitol. The drugs isoniazid and rifabutin are mostly associated with microparticles of biocompatible GM (88-104% efficiency) and the obtained microparticles have an aerodynamic diameter of about 3  $\mu\text{m}$  which allows deeper lung penetration (Guerreiro *et al.*, 2021; Wardhani *et al.*, 2020).

### **5.4. Glucomannan-based nanoparticles**

The combination of GM-chitosan used as a promising nanoparticulate peptide and protein carrier. These nanoparticles exhibit increased stability in ionic media and delayed release of proteins that depend on the degree of cross-linking. The resulting particle size is about 200-700 nm with varying zeta potential (-2 to +39 mV). Recently, silver nanoparticles have been synthesized using the combination of KGM-Montmorillonite to produce antimicrobial films. The qualitative test of antibacterial activity of silver nanoparticles coated with KGM-Montmorillonite (MTM) proved to be efficient in suppressing bacterial growth, which makes it potential as an antimicrobial film in the biomedical field. The layered structure of the KGM-MTM silver nanoparticle composite film is beneficial for the continuous release of silver particles resulting in an extended antibacterial effect (Alonso-Sande *et al.*, 2006; Cuña *et al.*, 2006; Zhu *et al.*, 2018).

## 6. Isolation of Glucomannan

GM can be extracted using mechanical, enzymatic, and chemical methods. The mechanical method starts with milling the slices of the plant parts, and then they are dried and sieved. However, this method results in low GM purity sold as processed foods at low prices. The enzymatic method uses a starch hydrolysis enzyme of alpha-amylase, with an incubation temperature of 50 °C. The enzymatic purification method is not optimal because it is not selective in starch degradation. The most common GM flour purification method uses chemical methods with ethanol as a solvent because it is simple and highly efficient. Ethanol acts as a GM anti-solvent to remove impurities, and it dissolves impurities such as ash, starch, fat, protein, oxalate, and crude fiber to obtain high GM extract (Ardhany *et al.*, 2019; Nurlala *et al.*, 2021; Pasaribu *et al.*, 2020). Furthermore, Xu *et al.*, (2014) illustrates that GM does not expand when in an ethanol/water system but not in water-soluble sugar compounds and proteins. During this process, water-soluble sugar particles and proteins separate, then the presence of heating also helps remove ash adhering to the GM surface.

Pasaribu *et al.*, (2020) reported that washing GM flour from *Amorphophallus muelleri* Blume with 50% ethanol and 2% NaHSO<sub>3</sub> for 4 hours while stirring increases the GM content from 32.65% to 83.96%. Subsequently, this washing process did not show a decrease in GM flour's iron and calcium content as sources of minerals that can be consumed.

GM can be purified using many techniques, such as non-solvent precipitation, ultrafiltration, membrane filtration, and column chromatography. Non-solvent precipitation usually uses ethanol, methanol, isopropanol, acetone, ammonium sulfate, and polyethylene. This process does not need specialized equipment, allowing for more adaptability in production size to purify GM from various sources. Therefore, the non-solvent precipitation method has

great potential to be used for the large-scale production of fractionated GM in the future. The ultrafiltration method uses a membrane to separate high molecular weight substances such as protein, starch, dextran from the solution. Compared to the other fractionation techniques discussed above, column chromatography is the most extensively utilized and successful, but purification using this method has been challenging to use for a long time. Therefore, this technique is expensive and not suitable for large-scale industrial preparations (Al-Rudainy *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2007).

The GM isolation method described above shows that the Indonesian industry can produce the polysaccharide. Moreover, GM has great use in the pharmaceutical, cosmetic, and food industries. The use of GM as a biodegradable, biocompatible, and sustainable medication delivery system has enormous promise. In addition, the effect of the  $\beta$ -mannanase enzyme produced by the microflora *Bacillus sp.* in the human colon can target the delivery of drugs or pH-sensitive proteins-peptides (Wang *et al.*, 2019).

## 7. Future Perspective and Limitation

GM as an excipient has not been widely used in Indonesia. Meanwhile, as discussed above, GM shows a very wide use in the drug, food, and cosmetic industries in several countries. The utilization of abundant biological resources in Indonesia is a strategic way to promote the independence of raw materials. Therefore, GM should be isolated from sources other than *Amorphophallus konjac* K.Koch. considering the limited sources of these plants in Indonesia. One of the plants with significant resources but small utilization is melinjo seeds. This plant is used as a source of GM, but research conducted on this matter is still limited.

The production of melinjo in Indonesia, which is not limited to seasons (BPS, 2020), has enormous potential to be used as raw material for excipients. This improves the added value of melinjo, transforming it into a high-value commodity. There has been no scientific article discussing the potential of melinjo seeds as an excipient raw material other than a processed food product. Based on research, melinjo seeds contain a reasonably large polysaccharide, about 64.11% of which GM dominates (Bhat & Yahya, 2014; Melvin & Stewart, 1969; Nawawi *et al.*, 2016). This is undoubtedly an excellent opportunity to produce GM from melinjo seeds.

Kato *et al.*, (2009) extracted metabolites from melinjo seeds using 50% ethanol using the soxhlation method. The polysaccharides in the seed extract were washed with distilled water then eluted using methanol in reverse phase ODS chromatography. The eluate was evaporated under vacuum and followed by column chromatography of Sephadex LH-20 with 50% methanol to produce a pale brown amorphous powder of gnomonoside. Several studies also used ethanol to extract melinjo seeds, but this procedure did not show the optimum purity (Bhat

& Yahya, 2014; Mun'Im *et al.*, 2017). Melvin & Stewart, (1969) extracted GM from melinjo seeds using 5% and 24% KOH. Cellulose polysaccharides were washed with 0.01 N HCl (cold extraction), then with water until free of chloride and dried. Cellulose polysaccharides were extracted with alkaline borate for 1 hour at 20 °C. The residue was neutralized, dialyzed, and freeze-dried to yield crude GM. However, this method produces a tiny glucomannan fraction of the cellulose polysaccharide, which is 2.3% from wood. Several methods have been carried out to analyze the components of melinjo, and more efforts should be devoted to optimize the extraction and purification procedure of GM from melinjo seeds and obtaining a large amount of GM from it.

The excipient raw material industry can produce GM from melinjo seeds. This is because the source is not difficult to obtain, and the amount is very abundant in Indonesia. The technology for production is also available, and using local materials as excipients can improve the welfare of Indonesian farmers in planting melinjo. Moreover, melinjo seeds are not only used traditionally and simply for local confectionery; they can also be developed into pharmaceutical excipients with high economic value.

In terms of limitations, this study uses a database with specific keywords, as listed in the methodology. Second, it recommends one of Indonesia's local plants as a source of GM raw material, which is still underutilized, namely melinjo. However, studies concerning the optimization of GM extraction on melinjo seeds are very limited; therefore, it should be investigated further to be applied as a pharmaceutical excipient.

This study has discussed GM's broader applications and can be used as a pharmaceutical excipient with some modifications to produce GM with better physical properties. The potential of melinjo as a natural resource and many studies related to glucomannan are further boosted to develop the excipient raw material industry. The pharmaceutical industry, assisted by academics, and the government, should be improved and transformed, hence have the ability to promote self-sufficiency in meeting domestic raw material needs by utilizing widely available local materials.

### **Acknowledgement**

The authors are grateful to the team from the Faculty of Pharmacy of Universitas Padjadjaran who have given suggestions and inputs in writing this review.

### **Conflict of Interest**

All authors declared that there was no conflict of interest.

### **References**

Abbaszadeh, A., Macnaughtan, W., Sworn, G., and Foster, T. J. (2016). New insights into xanthan synergistic interactions with konjac glucomannan: A novel interaction

- mechanism proposal. *Carbohydrate Polymers*, 144, 168–177. 10.1016/j.carbpol.2016.02.026
- Al-Rudainy, B., Galbe, M., and Wallberg, O. (2020). Hemicellulose recovery from spent-sulfite-liquor: Lignin removal by adsorption to resins for improvement of the ultrafiltration process. *Molecules*, 25(15). 10.3390/molecules25153435
- Alonso-Sande, M., Cuña, M., Remuñán-López, C., Teijeiro-Osorio, D., Alonso-Lebrero, J. L., and Alonso, M. J. (2006). Formation of new Glucomannan - Chitosan nanoparticles and study of their ability to associate and deliver proteins. *Macromolecules*, 39(12), 4152–4158. 10.1021/ma060230j
- Alvarez-Manceñido, F., Landin, M., and Martínez-Pacheco, R. (2008). Konjac glucomannan/xanthan gum enzyme sensitive binary mixtures for colonic drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(2), 573–581. 10.1016/j.ejpb.2008.01.004
- Alves, A., Miguel, S. P., Araujo, A. R. T. S., and Jes, D. (2020). Xanthan Gum – Konjac Glucomannan Blend Hydrogel. *Polymers*, 12(99), 1–15.
- Ardhany, S. D., Puspitasari, Y., Meydawati, Y., and Novaryatiin, S. (2019). Extraction and Determination of Glucomannan Contents from Porang Tuber (*Amorphophallus muelleri* Blume) Using DNS Method. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 2(2), 122–128.
- Bhat, R., and Yahya, B. N. (2014). Evaluating belinjau (*Gnetum gnemon* L.) seed flour quality as a base for development of novel food products and food formulations. *Food Chemistry*, 156, 42–49. 10.1016/j.foodchem.2014.01.063
- Boettger, J., Deussen, O., and Ziezold, H. (2011). ( 12 ) Patent Application Publication ( 10 ) Pub . No .: US 2011 / 0141115A1. 1(19), 1–6.
- BPS. (2020). *Produksi Buah-buahan Menurut Jenis Tanaman Menurut Provinsi, 2020*. Available from: [https://www.bps.go.id/indikator/indikator/view\\_data\\_pub/0000/api\\_pub/SGJsZ0s5RjRyTWN1eDNyUERzbTI0Zz09/da\\_05/1](https://www.bps.go.id/indikator/indikator/view_data_pub/0000/api_pub/SGJsZ0s5RjRyTWN1eDNyUERzbTI0Zz09/da_05/1) [Accessed 17th September 2021].
- Campestrini, L. H., Silveira, J. L. M., Duarte, M. E. R., Koop, H. S., and Nosedá, M. D. (2013). NMR and rheological study of Aloe barbadensis partially acetylated glucomannan. *Carbohydrate Polymers*, 94(1), 511–519. 10.1016/j.carbpol.2013.01.020
- Chen, H., Lan, G., Ran, L., Xiao, Y., Yu, K., Lu, B., Dai, F., Wu, D., and Lu, F. (2018). A novel wound dressing based on a Konjac glucomannan/silver nanoparticle composite sponge effectively kills bacteria and accelerates wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 183, 70–80. 10.1016/j.carbpol.2017.11.029
- Chen, J., Li, J., and Li, B. (2011). Identification of molecular driving forces involved in the gelation of konjac glucomannan: Effect of degree of deacetylation on hydrophobic association. *Carbohydrate Polymers*, 86(2), 865–871. 10.1016/j.carbpol.2011.05.025
- Chivero, P., Gohtani, S., Yoshii, H., and Nakamura, A. (2015). Effect of xanthan and guar gums on the formation and stability of soy soluble polysaccharide oil-in-water emulsions. *Food Research International*, 70, 7–14. 10.1016/j.foodres.2015.01.025
- Cuña, M., Alonso-Sande, M., Remuñán-López, C., Pivel, J. P., Alonso-Lebrero, J. L., and Alonso, M. J. (2006). Development of phosphorylated glucomannan-coated Chitosan nanoparticles as nanocarriers for protein delivery. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 6(9–10), 2887–2895. 10.1166/jnn.2006.435
- Daglio, Y., Rodríguez, M. C., Prado, H. J., and Matulewicz, M. C. (2019). Paramylon and synthesis of its ionic derivatives: Applications as pharmaceutical tablet disintegrants and as colloid flocculants. *Carbohydrate Research*, 484, 107779. 10.1016/j.carres.2019.107779
- Du, X., Li, J., Chen, J., and Li, B. (2012). Effect of degree of deacetylation on physicochemical and gelation properties of konjac glucomannan. *Food Research International*, 46(1), 270–278. 10.1016/j.foodres.2011.12.015



- Erdemir, D., Daftary, V., Lindrud, M., Buckley, D., Lane, G., Malsbury, A., Tao, J., Kopp, N., S. Hsieh, D., Nikitczuk, W., and D. Engstrom, J. (2019). Design and Scale-up of a Co-processing Technology to Improve Powder Properties of Drug Substances. *Organic Process Research & Development*, 23(12), 2685–2698. 10.1021/acs.oprd.9b00354
- Gao, H. X., He, Z., Sun, Q., He, Q., and Zeng, W. C. (2019). A functional polysaccharide film forming by pectin, chitosan, and tea polyphenols. *Carbohydrate Polymers*, 215, 1–7. 10.1016/j.carbpol.2019.03.029
- Guerreiro, F., Pontes, J. F., Rosa da Costa, A. M., and Grenha, A. (2019). Spray-drying of konjac glucomannan to produce microparticles for an application as antitubercular drug carriers. *Powder Technology*, 342, 246–252. 10.1016/j.powtec.2018.09.068
- Guerreiro, F., Swedrowska, M., Patel, R., Flórez-Fernández, N., Torres, M. D., Rosa da Costa, A. M., Forbes, B., and Grenha, A. (2021). Engineering of konjac glucomannan into respirable microparticles for delivery of antitubercular drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 604. 10.1016/j.ijpharm.2021.120731
- He, H., Ye, J., Zhang, X., Huang, Y., Li, X., and Xiao, M. (2017).  $\kappa$ -Carrageenan/locust bean gum as hard capsule gelling agents. *Carbohydrate Polymers*, 175, 417–424. 10.1016/j.carbpol.2017.07.049
- Ministry of Health of the Republic of Indonesia, (2013). *Peta Jalan Pengembangan Bahan Baku Obat* (Vol. 369, Issue 1). Available from: <https://www.kemhan.go.id/itjen/wp-content/uploads/migrasi/peraturan/87.pdf> [Accessed 25th August 2021].
- Hongbo, T., Lan, W., Yanping, L., and Siqing, D. (2019). Effect of acidolysis and oxidation on structure and properties of konjac glucomannan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 130, 378–387. 10.1016/j.ijbiomac.2019.02.048
- Huang, Y. C., Chu, H. W., Huang, C. C., Wu, W. C., and Tsai, J. S. (2015). Alkali-treated konjac glucomannan film as a novel wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 117, 778–787. 10.1016/j.carbpol.2014.10.047
- Kato, E., Tokunaga, Y., and Sakan, F. (2009). Stilbenoids Isolated from the Seeds of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) and Their Biological Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(6), 2544–2549. 10.1021/jf803077p
- Korkiatithaweewchai, S., Umsarika, P., Praphairaksit, N., and Muangsin, N. (2011). Controlled release of diclofenac from matrix polymer of chitosan and oxidized konjac glucomannan. *Marine Drugs*, 9(9), 1649–1663. 10.3390/md9091649
- Koroskenyi, B., and McCarthy, S. P. (2001). Synthesis of acetylated konjac glucomannan and effect of degree of acetylation on water absorbency. *Biomacromolecules*, 2(3), 824–826. 10.1021/bm010014c
- Kuang, Y., Chen, L., Zhai, J., Zhao, S., Xiao, Q., Wu, K., Qiao, D., and Jiang, F. (2021). Microstructure, thermal conductivity, and flame retardancy of konjac glucomannan based aerogels. *Polymers*, 13(2), 1–11. 10.3390/polym13020258
- Liang, H., Ye, T., Zhou, B., Li, J., He, L., Li, Y., Liu, S., Chen, Y., and Li, B. (2015). Fabrication of gastric floating controlled release tablet based on konjac glucomannan. *Food Research International*, 72, 47–53. 10.1016/j.foodres.2015.02.014
- Lin, X., Wu, Q., Luo, X., Liu, F., Luo, X., and He, P. (2010). Effect of degree of acetylation on thermoplastic and melt rheological properties of acetylated konjac glucomannan. *Carbohydrate Polymers*, 82(1), 167–172. 10.1016/j.carbpol.2010.04.053
- Liu, C., Li, J., Li, K., Xie, C., and Liu, J. (2020). Oxidized konjac glucomannan-cassava starch and sucrose esters as novel excipients for sustained-release matrix tablets. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 1045–1052. 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.146
- Liu, J., Xu, Q., Zhang, J., Zhou, X., Lyu, F., Zhao, P., and Ding, Y. (2015). Preparation, composition analysis and antioxidant activities of konjac oligo-glucomannan. *Carbohydrate Polymers*, 130, 398–404. 10.1016/j.carbpol.2015.05.025
- Long, X. Y., Luo, X. G., Zou, N. W., and Ma, Y. H. (2011). Preparation and in vitro evaluation

- of Carboxymethyl konjac glucomannan coated 5-aminosalicylic acid tablets for colonic delivery. *Advanced Materials Research*, 152–153, 1712–1715. 10.4028/www.scientific.net/AMR.152-153.1712
- Lu, M., Li, Z., Liang, H., Shi, M., Zhao, L., Li, W., Chen, Y., Wu, J., Wang, S., Chen, X., Yuan, Q., and Li, Y. (2015). Controlled release of anthocyanins from oxidized konjac glucomannan microspheres stabilized by chitosan oligosaccharides. *Food Hydrocolloids*, 51, 476–485. 10.1016/j.foodhyd.2015.05.036
- Luan, J., Wu, K., Li, C., Liu, J., Ni, X., Xiao, M., Xu, Y., Kuang, Y., and Jiang, F. (2017). pH-Sensitive drug delivery system based on hydrophobic modified konjac glucomannan. *Carbohydrate Polymers*, 171, 9–17. 10.1016/j.carbpol.2017.04.094
- Luo, P., Nie, M., Wen, H., Xu, W., Fan, L., and Cao, Q. (2018). Preparation and characterization of carboxymethyl chitosan sulfate/oxidized konjac glucomannan hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 113, 1024–1031. 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.101
- Magalhães, G. A., Santos, C. M. W., Silva, D. A., Maciel, J. S., Feitosa, J. P. A., Paula, H. C. B., and de Paula, R. C. M. (2009). Microspheres of chitosan/carboxymethyl cashew gum (CH/CMCG): Effect of chitosan molar mass and CMCG degree of substitution on the swelling and BSA release. *Carbohydrate Polymers*, 77(2), 217–222. 10.1016/j.carbpol.2008.12.037
- Maniruzzaman, M., Rana, M. M., Boateng, J. S., Mitchell, J. C., and Douroumis, D. (2013). Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(2), 218–227. 10.3109/03639045.2012.670642
- Melvin, J. F., and Stewart, C. M. (1969). The Chemical Composition of the Wood of *Gnetum gnemon* L.. *Walter de Gruyter*, 23(2). 10.1515/hfsg.1969.23.2.51
- Mikkelsen, A., Maaheimo, H., and Terhi, H. (2013). Hydrolysis of konjac glucomannan by *Trichoderma reesei* mannanase and endoglucanases Cel7B and Cel5A for the production of glucomannooligosaccharides. *Biomass and Bioenergy*, 372, 60–68.
- Mun’Im, A., Munadhil, M. A., Puspitasari, N., Azminah, and Yanuar, A. (2017). Angiotensin converting enzyme inhibitory activity of melinjo (*Gnetum gnemon* L.) seed extracts and molecular docking of its stilbene constituents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(3), 243–248. 10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16108
- Nair, S. B., and Jyothi, A. N. (2013). Cassava starch-konjac glucomannan biodegradable blend films: In vitro study as a matrix for controlled drug delivery. *Starch/Staerke*, 65(3–4), 273–284. 10.1002/star.201200070
- Narang, A. S., and Boddu, S. H. (2015). Excipient applications in formulation design and drug delivery. *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*, 1–681. 10.1007/978-3-319-20206-8
- Nawawi, D. S., Syafii, W., Akiyama, T., and Matsumoto, Y. (2016). Characteristics of guaiacyl-syringyl lignin in reaction wood in the gymnosperm *Gnetum gnemon* L. *Holzforschung*, 70(7), 593–602. 10.1515/hf-2015-0107
- Neto, G. R. J., Genevro, G. M., Paulo, L. de A., Lopes, P. S., de Moraes, M. A., and Beppu, M. M. (2019). Characterization and in vitro evaluation of chitosan/konjac glucomannan bilayer film as a wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 212, 59–66. 10.1016/j.carbpol.2019.02.017
- Nurlela, Ariesta, N., Laksono, D. S., Santosa, E., and Muhandri, T. (2021). Characterization of glucomannan extracted from fresh porang tubers using ethanol technical grade. *Molekul*, 16(1), 1–8. 10.20884/1.jm.2021.16.1.632
- Owusu, F. W. A., Boakye-Gyasi, M. E., Entsie, P., Bayor, M. T., and Ofori-Kwakye, K. (2021). Utilization of Pectin from Okra as Binding Agent in Immediate Release Tablets. *BioMed Research International*, 2021, 1–11. 10.1155/2021/6002286
- Pan, Z., Meng, J., and Wang, Y. (2011). Effect of alkalis on deacetylation of konjac

- glucomannan in mechano-chemical treatment. *Particuology*, 9(3), 265–269. 10.1016/j.partic.2010.11.003
- Pasaribu, G. T., Hastuti, N., Efiyanti, L., Waluyo, T. K., and Pari, G. (2020). Optimization of Glucomanan Purification Techniques in Porang Flour (*Amorphophallus muelleri* Blume). *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*, 37(7), 197–203. 10.20886/jphh.2019.37.3.197-203
- Pettolino, F. A., Walsh, C., Fincher, G. B., and Bacic, A. (2012). Determining the polysaccharide composition of plant cell walls. *Nature Protocols*, 7(9), 1590–1607. 10.1038/nprot.2012.081
- Rintelen, v.K., Arida, E., and Häuser, C. (2017). A review of biodiversity-related issues and challenges in megadiverse Indonesia and other Southeast Asian countries. *Research Ideas and Outcomes*, 3. 10.3897/rio.3.e20860
- Scopus. (2021). *Advanced document search in Scopus*. Available from: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic> [Accessed 15th September 2021].
- Singh, S., Nwabor, O. F., Ontong, J. C., and Voravuthikunchai, S. P. (2020). Characterization and assessment of compression and compactibility of novel spray-dried, co-processed bio-based polymer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56(November 2019), 101526. 10.1016/j.jddst.2020.101526
- Tang, W., Liu, D., Yin, J. Y., and Nie, S. P. (2020). Consecutive and progressive purification of food-derived natural polysaccharide: Based on material, extraction process and crude polysaccharide. In *Trends in Food Science and Technology*. (Vol. 99, pp. 76–87). 10.1016/j.tifs.2020.02.015
- Tekade, B. W., and Yogita, A. (2013). Gums and Mucilages : Excipients for modified Drug Delivery System. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 3(4), 359–367.
- Wang, C., Li, B., Chen, T., Mei, N., Wang, X., and Tang, S. (2020). Preparation and bioactivity of acetylated konjac glucomannan fibrous membrane and its application for wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 229, 115404. 10.1016/j.carbpol.2019.115404
- Wang, L. H., Huang, G. Q., Xu, T. C., and Xiao, J. X. (2019). Characterization of carboxymethylated konjac glucomannan for potential application in colon-targeted delivery. *Food Hydrocolloids*, 94(June 2018), 354–362. 10.1016/j.foodhyd.2019.03.045
- Wang, M., He, W., Wang, S., and Song, X. (2015). Carboxymethylated glucomannan as paper strengthening agent. *Carbohydrate Polymers*, 125, 234–239. 10.1016/j.carbpol.2015.02.060
- Wardhani, D. H., Puspitosari, D., Ashidiq, M. A., Aryanti, N., and Prasetyaningrum, A. (2017). Effect of deacetylation on functional properties of glucomannan. *AIP Conference Proceedings*, 1855(June 2017). AIP Publishing. 10.1063/1.4985490
- Wardhani, D. H., Wardana, I. N., Ulya, H. N., Cahyono, H., Kumoro, A. C., and Aryanti, N. (2020). The effect of spray-drying inlet conditions on iron encapsulation using hydrolysed glucomannan as a matrix. *Food and Bioproducts Processing*, 123, 72–79. 10.1016/j.fbp.2020.05.013
- Willför, S., Sjöholm, R., Laine, C., Roslund, M., Hemming, J., and Holmbom, B. (2003). Characterisation of water-soluble galactoglucomannans from Norway spruce wood and thermomechanical pulp. *Carbohydrate Polymers*, 52(2), 175–187. 10.1016/S0144-8617(02)00288-6
- Wu, C., Sun, J., Jiang, H., Li, Y., and Pang, J. (2021). Construction of carboxymethyl konjac glucomannan/chitosan complex nanogels as potential delivery vehicles for curcumin. *Food Chemistry*, 362, 130242. 10.1016/j.foodchem.2021.130242
- Wu, K., Zhu, Q., Qian, H., Xiao, M., Corke, H., Nishinari, K., and Jiang, F. (2018). Controllable hydrophilicity-hydrophobicity and related properties of konjac glucomannan and ethyl cellulose composite films. *Food Hydrocolloids*, 79, 301–309. 10.1016/j.foodhyd.2017.12.034

- Xiao, J. X., Wang, L. H., Xu, T. C., and Huang, G. Q. (2019). Complex coacervation of carboxymethyl konjac glucomannan and chitosan and coacervate characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 123, 436–445. 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.086
- Xiao, M., Dai, S., Wang, L., Ni, X., Yan, W., Fang, Y., Corke, H., and Jiang, F. (2015a). Carboxymethyl modification of konjac glucomannan affects water binding properties. *Carbohydrate Polymers*, 130, 1–8. 10.1016/j.carbpol.2015.05.001
- Xiao, M., Dai, S., Wang, L., Ni, X., Yan, W., Fang, Y., Corke, H., and Jiang, F. (2015b). Carboxymethyl modification of konjac glucomannan affects water binding properties. *Carbohydrate Polymers*, 130, 1–8. 10.1016/j.carbpol.2015.05.001
- Xu, K., Guo, M., Du, J., and Zhang, Z. (2019). Okra polysaccharide: Effect on the texture and microstructure of set yoghurt as a new natural stabilizer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 117–126. 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.035
- Xu, W., Wang, S., Ye, T., Jin, W., Liu, J., Lei, J., Li, B., and Wang, C. (2014). A simple and feasible approach to purify konjac glucomannan from konjac flour - Temperature effect. *Food Chemistry*, 158, 171–176. 10.1016/j.foodchem.2014.02.093
- Yu, H., and Xiao, C. (2008). Synthesis and properties of novel hydrogels from oxidized konjac glucomannan crosslinked gelatin for in vitro drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 72(3), 479–489. 10.1016/j.carbpol.2007.09.023
- Zhang, C., Chen, J. Da, and Yang, F. Q. (2014). Konjac glucomannan, a promising polysaccharide for OCDDS. In *Carbohydrate Polymers*. 104(1), pp. 175–181. 10.1016/j.carbpol.2013.12.081
- Zhang, F., Liu, M., Mo, F., Zhang, M., and Zheng, J. (2017). Effects of acid and salt solutions on the pasting, rheology and texture of lotus root starch-konjac glucomannan mixture. *Polymers*, 9(12). 10.3390/polym9120695
- Zhang, M., Cui, S. W., Cheung, P. C. K., and Wang, Q. (2007). Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. In *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 18, Issue 1, pp. 4–19). Elsevier. 10.1016/j.tifs.2006.07.013
- Zhou, Y., Cao, H., Hou, M., Nirasawa, S., Tatsumi, E., Foster, T. J., and Cheng, Y. (2013). Effect of konjac glucomannan on physical and sensory properties of noodles made from low-protein wheat flour. *Food Research International*, 51(2), 879–885. 10.1016/j.foodres.2013.02.002
- Zhu, W., Li, J., Lei, J., Li, Y., Chen, T., Duan, T., Yao, W., Zhou, J., Yu, Y., and Liu, Y. (2018). Silver nanoparticles incorporated konjac glucomannan-montmorillonite nacre-like composite films for antibacterial applications. *Carbohydrate Polymers*, 197, 253–259. 10.1016/j.carbpol.2018.06.005



## **Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) terhadap Struktur dan Morfometri Ren Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.)**

**Kasiyati, Siti Nabela dan Agung Janika Sitasawi\***

Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Diponegoro Semarang, Jl. Prof. Soedarto, Semarang, Indonesia, 50275.

\*email korespondensi: [agssiwi@yahoo.co.id](mailto:agssiwi@yahoo.co.id)

*Received 26 August 2021, Accepted 29 June 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** Fenugreek menjadi salah satu tanaman herbal yang diteliti karena khasiatnya dapat mengobati berbagai penyakit. Ekstrak biji fenugreek memiliki kandungan senyawa antioksidan flavonoid berupa polifenol yang memiliki peran mengurangi stress oksidatif, menangkap radikal bebas, memperbaiki fungsi ginjal, dan menjaga fungsi ginjal dalam kondisi normal. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh pemberian ekstrak biji fenugreek selama 30 hari dengan dosis 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan 1500 mg/kg BB terhadap struktur dan morfometri ren tikus putih. Parameter yang diamati adalah diameter glomerulus, bobot ginjal, tebal kapsula Bowman, dan kadar eritrosit. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap yang terdiri dari 4 kelompok perlakuan yaitu P0 (tikus normal diberi aquades), P1 (tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 500 mg/kg BB), P2 (tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 1000 mg/kg BB), dan P3 (tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 1500 mg/kg BB). Uji analisis statistik menggunakan ANOVA-satu arah yang dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji fenugreek pada dosis 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan 1500 mg/kg BB tidak memberikan pengaruh yang bermakna ( $p > 0,05$ ) terhadap diameter glomerulus, tebal kapsula Bowman, dan kadar eritrosit. Sedangkan pemberian ekstrak biji fenugreek pada dosis 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan 1500 mg/kg BB memberikan bobot organ ginjal berbeda bermakna. Ekstrak biji fenugreek dengan dosis 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan 1500 mg/kg BB tidak mengubah struktur dan morfometri ren tikus putih, sehingga aman digunakan sebagai obat.

**Kata kunci:** eritrosit; fenugreek; glomerulus; kapsula Bowman

**Abstract. Effect of Fenugreek Seed Extract (*Trigonella foenum-graecum* L.) on the Structure and Morphometry of Ren White Rats (*Rattus norvegicus* L.).** Fenugreek is one of the herbal plants being researched because of its properties to treat various diseases. Fenugreek seed extract contains flavonoid antioxidant compounds in the form of polyphenols which have a role in reducing oxidative stress, capturing free radicals, improving kidney function, and maintaining kidney function in normal conditions. This study aimed to examine the effect of giving fenugreek seed extract for 30 days at a dose of 500 mg / kg BW, 1000 mg / kg BW, and 1500 mg / kg BW on the structure and morphometry of white rats indicated by glomerular diameter, kidney weight, and capsule Bowman thickness, and erythrocyte levels. This study applied a completely randomized design consisting of 4 treatment groups, namely P0 (normal rats were given distilled water), P1 (normal rats were given fenugreek seed extract at a dose of 500 mg / kg BW), P2 (normal rats were given fenugreek seed extract at a dose of 1000 mg / kg. BW), and P3 (normal mice were given fenugreek seed extract at a dose of 1500 mg / kg BW). The statistical analysis test used one-way ANOVA followed by Duncan's test. The results showed that there was no significant effect ( $p > 0.05$ ) from treatment fenugreek seed

extract on the glomerular diameter, Bowman's capsule thickness, and erythrocyte levels, while the weights of the kidney were significantly different. The conclusion of this study was that fenugreek seed extract at a dose of 500 mg / kg BW, 1000 mg / kg BW, and 1500 mg / kg BW did not change the structure and morphometry of white rat kidneys. Fenugreek seed extract with doses of 500 mg/kg BW, 1000 mg/kg BW, and 1500 mg/kg BW did not change the structure and morphometry of white rat ren, so it might safe to use as medicine.

**Keywords:** erythrocytes; fenugreek; glomerulus; Bowman's capsule

---

## 1. Pendahuluan

Pengobatan tradisional terus meningkat beberapa tahun terakhir ini untuk menemukan bahan herbal. Tanaman herbal digunakan sebagai upaya pengobatan di masyarakat dinilai lebih aman daripada menggunakan obat sintetik. Herbal menjadi alternatif teknik pengobatan sehingga eskplorasi penelitian untuk mengetahui kandungan dan manfaat herbal terus berkembang hingga saat ini. Fenugreek menjadi salah satu tanaman herbal yang diteliti karena khasiatnya dapat mengobati berbagai penyakit (Nathiya *et al.*, 2014). Masyarakat Indonesia menggunakan obat herbal tradisional dari biji fenugreek. Biji fenugreek di Indonesia disebut biji klabet yang mampu mengobati arthritis, asma, bronkitis, masalah kulit, sakit tenggorokan, masalah ginjal, diare, influenza, TBC, laryngitis, meningkatkan kemampuan pencernaan, menurunkan demam, konstipasi, pneumonia, regulasi gula darah, mengurangi rasa sakit menstruasi, sakit tenggorokan, dan menambah berat badan (Nathiya *et al.*, 2014). Biji fenugreek telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional karena dipercaya dapat menyembuhkan penyakit hipolidemik, hipotensi, dan hipoglikemik. Laporan penelitian Hamadi (2012) menunjukkan fenugreek dapat meningkatkan regenerasi pankreas pada penyakit hipoglikemia dan aktivitas antioksidan yang sangat tinggi (Hamadi, 2012). Zhou (2020) menemukan bahwa ekstrak fenugreek memiliki manfaat memodulasi glukosa pada plasma manusia serta hemoglobin. Fenugreek memberi manfaat pada perbaikan fungsi hati dan ginjal.

Gangguan ginjal dapat dicegah dengan mengkonsumsi suplemen biji fenugreek. Efek kandungan fenol pada biji fenugreek memengaruhi pengurangan kadar urea, kreatinin serum, fibrosis, kerusakan tubular, dan penebalan membran basal glomerulus. Ekstrak fenugreek sangat efektif dan penting sebagai sumber antioksidan alami yang mampu mencegah peroksidasi lipid pada ginjal (Mbarki *et al.*, 2017). Struktur ginjal yang diberi perlakuan ekstrak fenugreek 25% menunjukkan tidak ada perubahan, ditandai dengan glomerulus, tubulus, dan pembuluh darah kortikal normal, demikian juga pada bagian medulla terlihat tubulus, pembuluh darah, dan jaringan interstitial yang normal. Ekstrak biji fenugreek pada dosis 25% aman digunakan sebagai obat hipokolesterolemik tanpa efek samping pada struktur dan fungsi ginjal tikus (Badr, 2017).

Struktur ginjal tikus yang normal terlihat dari gambaran sel-sel yang tampak normal. Glomerulus terlihat dengan kumpulan sel-sel yang rapat dan berbentuk seperti lingkaran. Tubulus kontortus proksimal dan tubulus kontortus distal dalam kondisi baik tidak mengalami pembengkakan maupun penyempitan, lumen tubulus jelas, dan inti sel bulat (Windhartono *et al.*, 2013). Hasil penelitian Walean *et al.* (2018) menyatakan bahwa tikus yang normal terlihat jelas tubulus ginjal dan korpus renalis. Sel-sel podosit pada korpus dengan inti yang jelas, kapiler-kapiler pada glomerulus, dan ruang kapsular renalis tampak jelas, pada tubulus memperlihatkan lumen dengan sel-sel inti yang jelas, dan masih utuh.

Morfometri adalah metode pengukuran terhadap variasi perubahan bentuk serta ukuran tubuh dari suatu organisme. Pengukuran metode morfometri memiliki keuntungan, yaitu morfometri memberikan deskripsi atau gambaran elemen kuantitatif. Data-data pengukuran bobot ginjal, diameter glomerulus, tebal kapsula Bowman, dan kadar eritrosit yang disajikan dalam bentuk angka digunakan sebagai perbandingan diantara bentuk-bentuk morfologi yang berbeda. Morfometri dapat dipakai dalam perbandingan secara objektif, apabila perbedaan bentuk diubah pada data berbentuk angka. Hasil analisis data morfometri dapat digunakan untuk mengetahui bagian yang terjadi perubahan, sehingga memberikan referensi terhadap penelitian yang akan dilakukan (Zelditch *et al.*, 2012). Faktor yang mempengaruhi perubahan struktur dan morfometri ginjal tikus, yaitu adanya gangguan fungsi ginjal akibat penyakit (seperti diabetes dan batu ginjal), zat kimia, radikal bebas, dan senyawa oksigen reaktif (ROS: Reactive Oxygen Species). Kandungan senyawa antioksidan flavonoid berupa polifenol pada biji fenugreek memiliki mekanisme kerja dalam mengurangi stress oksidatif, menangkap radikal bebas, memperbaiki fungsi ginjal dan menjaga fungsi ginjal dalam kondisi normal. Polifenol juga memperbaiki fibrosis interstisial ginjal. Fibrosis ginjal berkurang melalui penghambatan stress oksidatif, dan menekan deposit kolagen interstisial ginjal (Vargas *et al.*, 2018).

Ginjal memiliki peran yang dominan dalam pembentukan eritropoietin untuk mengurangi gangguan aktifitas hematopoiesis yang disebabkan oleh paparan logam berat. Hematopoiesis diukur menggunakan nilai eritrosit (Yanuartono *et al.*, 2019). Aktivasi hormon eritropoietin pada ginjal berperan merangsang produksi sel darah merah pada sumsum tulang belakang (Price & Wilson, 2012). Ginjal juga berfungsi menyaring darah serta berperan dalam pengambilan zat-zat hasil metabolisme. Zat-zat yang diambil dari darah akan diubah menjadi urin (Guyton & Hall, 2014). Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak biji fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) terhadap struktur dan morfometri ren tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) belum pernah dilakukan sebelumnya. Sehingga penelitian ini sangat penting dilakukan untuk

mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak biji fenugreek terhadap struktur dan morfometri ren tikus putih.

## 2. Bahan dan Metode

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu 36 set kandang pemeliharaan tikus (Fengshi), rotary evaporator (IKA RV8V), lemari pendingin (Kirsch), timbangan analitik (Denver), alat pemanas (Rinnai), thermohigrometer (Beureur), spuit injeksi ukuran 5 ml (One Med), sonde (Obsidi Medical), satu set alat bedah (Marwa), wadah plastic (IKEA Pruta), timbangan digital dengan ketelitian 0,01 gram (Cova Voralo), Hematology analyzer (Glory), rotary microtome (Roundfin), gelas penutup (Kyodo), mikroskop (Leica), fotomikrograf (Olympus),. Bahan yang digunakan, yaitu pakan standar jenis A594 (Comfeed), air minum, sekam padi, ekstrak biji fenugreek, etanol 70% (Shagufta), lateks (Shamrock), kloroform (Emplura), larutan garam fisiologis (Braun), larutan 10% Buffer Neutral Formalin /BNF (One Med), lithium karbonat (One Med), entelen (Darmastd), larutan parafin (Bartoline), xylol dan hematoxylin ehrlich-eosin (H&E) (Scytex). Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* L.) Strain Wistar berumur satu bulan sebanyak 36 ekor.

### 2.1. Pembuatan ekstrak biji fenugreek

Biji fenugreek diperoleh dari Libya. Biji fenugreek dideterminasi di Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro Semarang. Biji fenugreek sebanyak 1kg dikeringkan di dalam oven dengan suhu  $\pm 45-50^{\circ}\text{C}$ . Biji fenugreek dengan berat 40 gram yang telah kering dihancurkan dan digiling menggunakan grinder. kemudian diayak sehingga diperoleh bentuk serbuk. Pembuatan ekstrak fenugreek dilakukan dengan merendam serbuk fenugreek dengan 2 liter etanol 70% selama 2 hari. Ekstrak yang diperoleh kemudian disaring. Hasil penyaringan diuapkan dengan alat rotary evaporator sampai diperoleh ekstrak kering, selanjutnya ekstrak biji fenugreek disimpan di lemari pendingin. Ekstraksi biji fenugreek dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro Semarang.

### 2.2. Persiapan kandang dan hewan uji

Kotoran dari kandang tikus dibersihkan menggunakan sikat, sabun, dan air bersih dengan tujuan menghilangkan kotoran yang menempel. Kandang penelitian yang digunakan memiliki ukuran  $20 \times 30 \text{ cm}^2$  yang diisi satu ekor tikus. Setiap kandang dilengkapi dengan sekam sebagai alas, tempat pakan, dan tempat minum.

Kriteria hewan uji yang digunakan, yaitu tikus berjenis kelamin jantan, berat badan  $\pm 100$  gram, kondisi normal, dan tidak sakit sebelum diberi perlakuan. Tikus putih diaklimatisasi selama tujuh hari untuk menyesuaikan pemberian perlakuan dan manajemen lingkungan



kandang Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan Departemen Biologi Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro. Tikus putih ditimbang terlebih dahulu pada akhir aklimatisasi untuk mengetahui bobot badan awal. Tikus kemudian dikelompokkan secara acak dalam 4 kelompok perlakuan.

### 2.3. Pemberian pakan dan minum

Pakan yang diberikan pada tikus yaitu pakan standar jenis A594. Pemberian pakan dan minum untuk setiap perlakuan P0, P1, P2, dan P3 secara *ad libitum*. Pemberian pakan dan minum diberikan setiap hari satu kali di pagi hari selama 30 hari pemeliharaan hewan coba. Pengukuran konsumsi pakan dilakukan setiap 3 hari sekali dengan takaran per hari sejumlah 15 gram. Pengukuran konsumsi minum dilakukan setiap hari.

### 2.4. Pemeliharaan hewan uji

Tikus ditimbang setiap minggu selama 30 hari untuk mengetahui pertambahan bobot badan tikus. Suhu dan kelembapan kandang tikus diukur menggunakan thermohigrometer. Pengukuran suhu dan kelembapan dilakukan setiap jam 4 sore hari. Penggantian sekam dilakukan setiap 3 kali sehari.

### 2.5. Pemberian perlakuan hewan uji

Ekstrak fenugreek diberikan setiap sore hari sesuai dengan takaran dosis setiap perlakuan, yaitu P0 (Kontrol) tikus normal diberi aquades; P1, tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek sebanyak 500 mg/kg BB; P2, tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek sebanyak 1.000 mg/kg BB; dan P3, tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek sebanyak 1.500 mg/kg BB.

Perlakuan dilaksanakan menggunakan spuit berkanul yang dipasang pada *syringe* 5 ml. Selanjutnya, dilakukan handling tikus dengan teknik *scrubing*, yaitu dengan memegang ekor tikus kemudian diangkat secara perlahan ke permukaan kawat penutup kandang. Ekor ditahan menggunakan jari kelingking kepala tikus ditempatkan diantara jari telunjuk dan jari tengah. Jika tikus sudah dalam kondisi nyaman, tenang, dan tidak berontak dilanjutkan dengan perlakuan oral, yaitu memasukan *syringe* berkanul secara perlahan ke dalam cavum oris sampai lambung tikus, piston *syringe* ditekan pelan hingga seluruh ekstrak fenugreek masuk ke dalam lambung. Secara perlahan spuit ditarik keluar dari lambung dan cavum oris tikus (Darusman *et al.*, 2018).

### 2.6. Tahap koleksi sampel

Tahap koleksi sampel dimulai dengan menyiapkan alat diseksi, wadah plastik, dan kloroform. Tikus dimasukkan ke dalam wadah plastik berisi kapas yang dibasahi kloroform sebanyak  $\pm 10$  tetes sebagai pembius, setelah beberapa menit hewan uji pingsan lalu dikeluarkan dari wadah. Tikus diletakkan di atas bak paraffin dengan bagian anterior menghadap ke atas,

kemudian diseksi dilakukan dengan memotong jaringan kulit dari bagian bawah menuju bagian atas abdomen. Pengambilan sampel darah dilakukan dengan cara sampel darah diambil dari bagian jantung tikus menggunakan spuit, kemudian segera dimasukkan dalam tabung EDTA setelah itu di homogenkan dengan cara memutar tabung EDTA secara perlahan dan hati-hati. Selanjutnya, organ ginjal diisolasi. Organ ginjal yang digunakan adalah ginjal sebelah kiri. Pembedahan dan pengambilan organ menggunakan alat-alat bedah. Organ ginjal yang terambil selanjutnya ditimbang dengan timbangan digital ketelitian 0,01 gram, lalu dicuci dengan larutan garam fisiologis. Setelah itu organ ginjal dimasukkan ke dalam botol sampel yang berisi BNF untuk fiksasi.

### **2.7. Pengukuran jumlah eritrosit**

Jumlah eritrosit diukur di Laboratorium Kesehatan Hewan Semarang. Pengukuran jumlah eritrosit menggunakan alat *Hematology Analyzer*. Alat *hematology analyzer* dinyalakan. Setelah itu tombol Whole Blood “WB” ditekan pada layar monitor, tombol ID ditekan dan nomor sampel dimasukkan, lalu ditekan tombol enter. Bagian atas dari tempat sampel ditekan dan sampel diletakkan di dalam adaptor. Tempat sampel ditutup hingga rapat, setelah itu tombol “RUN” ditekan. Secara otomatis hasil akan muncul di layar, kemudian mesin print mencetak hasil dari jumlah eritrosit.

### **2.8. Pembuatan dan pewarnaan preparat**

Preparat histologi ren dibuat dengan proses pembedahan, pengambilan sampel, fiksasi, dehidrasi, penjernihan, pencetakan, pemotongan, pewarnaan, dan pengamatan dengan mikroskop cahaya. Ginjal ditimbang menggunakan timbangan analitik ketelitian 0,01 gram. Setelah itu dicuci dengan menggunakan larutan fisiologis NaCl 0,9% selama 30 menit. Selanjutnya difiksasi dengan larutan BNF 10%. Jaringan yang telah difiksasi kemudian didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat, yaitu alkohol 70%, 80%, 90%, dan 96% masing-masing dilakukan selama 2 jam dan dilanjutkan dengan alkohol absolut I selama 2 jam dan alkohol absolut II selama 2 jam. Setelah proses dehidrasi, dilanjutkan dengan penjernihan menggunakan toluene I dan toluene II masing-masing selama 2 jam. Penjernihan juga dilakukan dengan xilol I dan xilol II masing-masing selama 2 jam. Setelah itu dilanjutkan infiltrasi parafin yaitu jaringan ginjal ditanam dalam media parafin I dan Parafin II selama 2 jam, selanjutnya dilakukan penyayatan dengan ketebalan 4-5 mikron menggunakan rotary mikrotom (Berata *et al.*, 2017).

Hasil sayatan diletakkan pada kaca objek kemudian dilakukan pewarnaan hematoksilin eosin (HE) dengan urutan xilol (3 kali pada larutan yang berbeda) selama 5 menit dan alkohol absolut selama 5 menit, selanjutnya dengan alkohol 95%, alkohol 80%, lalu dicuci dengan air

keran selama 1 menit. Tahap selanjutnya adalah pewarnaan dengan menggunakan Mayer's haematoxylin, lalu dicuci dengan air kran masing-masing selama 30 detik, litium karbonat selama 15-30 detik, dicuci dengan air keran selama 1 menit, kemudian dicelupkan sebanyak 4 kali dalam alkohol asam dan dibilas selama 15 menit. Pewarnaan dengan eosin dilakukan selama 4 menit. Pewarnaan kemudian dilanjutkan dengan mencuci sediaan dengan air keran selama 3 menit, dicelupkan ke dalam alkohol 70%, 80%, 96% masing-masing selama 3 menit. Proses selanjutnya adalah perendaman dalam etanol selama 3 menit, xilol III, dan xilol IV selama 3 menit. Setelah proses pewarnaan selesai, kaca preparat dikeringkan, dan ditetesi dengan zat perekat berupa entelen, selanjutnya ditutup dengan kaca objek dan siap untuk diamati di bawah mikroskop cahaya (Berata *et al.*, 2017).

### **2.9. Pengamatan preparat**

Preparat histologi yang diamati adalah struktur ren tikus putih yang diberi ekstrak biji fenugreek dilakukan di Laboratorium Kesehatan Hewan Semarang. Preparat histologi diamati dibawah mikroskop Leica DM750 dengan perbesaran  $10 \times 10$  dan dicatat perubahan mikroskopik yang ditemukan pada 3 bidang pandang. Satu bidang pandang terdapat lima glomerulus yang diteliti. Jumlah preparat yang diamati berjumlah 14 sampel.

### **2.10. Analisis data**

Data hasil pengamatan histologi yang berupa bobot organ ginjal, diameter glomerulus, dan tebal kapsula Bowman dikumpulkan dan diuji normalitasnya. Data dikatakan terdistribusi normal jika  $P > 0,05$ . Analisis data dilanjutkan dengan uji homogenitas, jika nilai  $P > 0,05$  berarti data yang didapatkan homogen. Selanjutnya, dilakukan uji statistik ANOVA-satu arah pada taraf kepercayaan 95%, lalu data bobot ginjal dilanjutkan dengan uji Duncan. Pengujian statistik dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 26.0 (Badr, 2017).

## **3. Hasil dan Pembahasan**

Rata-rata hasil analisis statistik diameter glomerulus, tebal kapsula Bowman, bobot ren kiri, kadar eritrosit, serta konsumsi minum tikus setelah paparan ekstrak biji fenugreek selama 30 hari disajikan pada Tabel 1. Analisis statistik ANOVA-satu arah yang dilakukan pada taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa pemberian ekstrak fenugreek pada tikus penelitian berpengaruh tidak signifikan pada diameter glomerulus dan tebal kapsula Bowman.

Ekstrak fenugreek diberikan pada dosis 500, 1.000, dan 1.500 mg/kgBB pada tikus penelitian tidak menyebabkan perubahan ukuran glomerulus dan kapsula Bowman. Komponen bioaktif ekstrak biji fenugreek diduga mampu mempertahankan fungsi fisiologis ginjal sehingga ukuran glomerulus maupun kapsula Bowman tidak berubah. Noura *et al.* (2013) menyebutkan bahwa ekstrak biji fenugreek yang diberikan pada tikus normal tidak merubah

morfologi dan fungsi fisiologi ginjal karena adanya senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan. Kapase *et al.* (2013) juga mengemukakan bahwa ekstrak biji fenugreek memiliki pengaruh renoprotektif, yaitu memberikan perlindungan terhadap ginjal dengan cara menghambat stres oksidatif, menurunkan fibrosis, dan apoptosis. Suarsana *et al.* (2013) menyatakan bahwa stres oksidatif di ginjal dapat terjadi karena jumlah radikal bebas yang lebih banyak dibanding dengan antioksidan sehingga terjadi penurunan kemampuan antioksidan dalam menetralkan radikal bebas yang menyebabkan kerusakan sel-sel ginjal.

**Tabel 1.** Rata-rata diameter glomerulus, tebal kapsula Bowman, bobot ren kiri, kadar eritrosit, dan konsumsi minum tikus setelah paparan ekstrak biji fenugreek. Keterangan: Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ( $p < 0,05$ ). P0: Kontrol, tikus normal diberi aquades; P1: Tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 500 mg/kg BB; P2: Tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 1.000 mg/kg BB; P3: Tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 1.500 mg/kg BB.

Kelompok Perlakuan	Diameter Glomerulus ( $\mu\text{m}$ ) (Mean $\pm$ SD)	Tebal Kapsula Bowman ( $\mu\text{m}$ ) (Mean $\pm$ SD)	Bobot Ginjal Kiri (gram) (Mean $\pm$ SD)	Kadar Eritrosit ( $10^{12} \times \text{L}$ ) (Mean $\pm$ SD)	Konsumsi Minum Tikus (mL) (Mean $\pm$ SD)
P0	57,26 <sup>a</sup> $\pm$ 8,08	7,14 <sup>a</sup> $\pm$ 0,86	0,46 <sup>bc</sup> $\pm$ 0,04	4,73 <sup>a</sup> $\pm$ 0,72	22,67 <sup>a</sup> $\pm$ 6,59
P1	60,02 <sup>a</sup> $\pm$ 4,36	7,44 <sup>a</sup> $\pm$ 1,71	0,48 <sup>c</sup> $\pm$ 0,01	5,26 <sup>a</sup> $\pm$ 0,46	25,35 <sup>a</sup> $\pm$ 6,29
P2	63,87 <sup>a</sup> $\pm$ 2,72	7,76 <sup>a</sup> $\pm$ 0,02	0,40 <sup>a</sup> $\pm$ 0,08	5,09 <sup>a</sup> $\pm$ 0,52	23,17 <sup>a</sup> $\pm$ 6,33
P3	59,98 <sup>a</sup> $\pm$ 3,40	8,07 <sup>a</sup> $\pm$ 0,95	0,42 <sup>ab</sup> $\pm$ 0,04	5,28 <sup>a</sup> $\pm$ 0,81	21,57 <sup>a</sup> $\pm$ 7,91

Hasil analisis statistik ANOVA-satu arah menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan berpengaruh nyata terhadap bobot ginjal tikus putih. Hasil uji lanjut dengan uji jarak berganda Duncan menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan ( $P < 0,05$ ) antarkelompok perlakuan, yaitu bobot ginjal P0 berbeda signifikan dengan P2 (dosis 1.000 mg/kg BB), bobot ginjal P1 berbeda nyata dengan P2 dan P3. Bobot ginjal tertinggi terdapat pada P1 (500 mg/kg BB), sebaliknya bobot ginjal terendah terdapat pada P2 (1.000 mg/kg BB). Pemberian ekstrak biji fenugreek pada tikus normal dapat mempertahankan bobot ginjal. Adanya aktivitas antioksidan seperti polifenol, saponin, alkaloid, diosgenin, dan steroid diduga dapat meminimalkan pengaruh radikal bebas yang dihasilkan dari metabolisme energi yang berlangsung di dalam ginjal. Beberapa faktor yang diduga dapat memengaruhi bobot ginjal tikus adalah degenerasi lemak, degenerasi hidropis, dan jumlah glomerulus. Namun, faktor-faktor tersebut tidak dijumpai pada penelitian ini.

Laporan penelitian Badr (2017) menunjukkan bahwa ekstrak biji fenugreek memengaruhi bobot ginjal. Komponen fitokimia ekstrak fenugreek bekerja sebagai antioksidan yang memberikan perlindungan terhadap fungsi ginjal sehingga bobot ginjal dapat dipertahankan. Penelitian sebelumnya, Bektur *et al* (2013) mengemukakan bahwa mekanisme senyawa

antioksidan bekerja melindungi sel-sel penyusun ginjal dengan cara mendonorkan atom hidrogen pada radikal bebas sehingga menjadi lebih stabil dan dapat memperbaiki sel yang rusak.

Bobot ginjal terendah terdapat pada kelompok perlakuan P2 (1.000 mg/kg BB) yaitu  $0,40 \pm 0,08$ . Perubahan bobot ginjal diduga disebabkan perubahan keadaan sel pada ginjal. Michael *et al.* (2007) menyatakan bahwa perubahan bobot organ disebabkan perubahan sel akibat adanya paparan senyawa kimia. Handayani *et al.* (2017) mengemukakan bahwa penurunan berat ginjal terjadi karena sel glomerulus mengalami pengurangan jumlah sel yang disebabkan oleh kematian sel. Salah satu perubahan yang menunjukkan kematian sel yaitu adanya pengurangan massa dan volume sel. Widyaningsih *et al.* (2018) menyatakan bahwa perubahan bobot ginjal dikarenakan adanya perubahan keadaan sel. Price & Wilson (2014) menunjukkan bahwa sel yang mengalami gangguan disebabkan masuknya senyawa asing yang mempengaruhi hilangnya pengaturan volume pada bagian-bagian sel. Pengaturan volume sel berkaitan dengan struktur dan fungsi membran sel. Perubahan struktur dan fungsi membran sel dapat terjadi karena gangguan metabolisme dalam sel sehingga kemampuan sel dalam memompa ion natrium membuat ukuran sel berubah. Faktor lain yang menyebabkan perubahan ukuran sel juga dipengaruhi adanya lipid yang tertimbun di dalam sel sehingga sel mengalami pembengkakan.

Analisis statistik ANOVA-satu arah yang dilakukan pada taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan memberikan pengaruh yang tidak signifikan pada kadar eritrosit. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji fenugreek P1 dosis 500 mg/kg BB, P2 dosis 1.000 mg/kg BB, dan P3 dosis 1.500 mg/kg BB tidak memberikan pengaruh negatif terhadap kadar eritrosit. Kadar eritrosit normal tikus putih, yaitu  $3,6-13,0 \times 10^{12}/L$ . Berdasarkan hasil penelitian kadar eritrosit yang diukur masih dalam rentang kadar eritrosit normal, yaitu  $5,09 \times 10^{12}/L$ . Artinya, komponen fitokimia fenugreek tidak memberikan dampak negatif pada jumlah eritrosit. Fenugreek mengandung asam amino esensial, vitamin C, vitamin B, dan asam folat yang penting dalam hematopoiesis. Chourasiya *et al.* (2019) menyatakan bahwa fenugreek memiliki kandungan asam amino esensial, vitamin B, vitamin C, asam folat, serta protein yang berperan dalam hematopoiesis. Hoffbrand & Petit (2013) menyatakan bahwa proses pematangan sel eritrosit di dalam sumsum tulang memerlukan hormon eritropoietin dan banyak prekursor. Prekursor yang dibutuhkan pada eritropoiesis, yaitu vitamin C, Vitamin B12, vitamin E, dan oksigen. Vitamin C berfungsi dalam membantu penyerapan zat besi. Vitamin C terlibat dalam absorpsi dan pelepasan besi dari transferrin ke dalam jaringan tubuh. Vitamin C mereduksi besi ferri ( $Fe^{3+}$ ) mengubahnya

menjadi ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) pada usus halus, sehingga mudah diabsorpsi. Protein memiliki peran dalam pembentukan eritrosit. Zat besi akan berhubungan dengan molekul protein yang membentuk ferritin dan membentuk transferrin dalam keadaan transpor untuk mengangkut besi yang digunakan pada pembentukan darah atau proses hematopoiesis.

Vitamin C memiliki peran dalam pembentukan eritrosit. Vitamin C dapat mempercepat proses penyerapan mineral Fe dari mukosa usus halus diteruskan melewati aliran darah menuju sumsum tulang untuk membentuk hemoglobin. Vitamin C berperan memelihara dan menjaga keutuhan membran eritrosit. Membran eritrosit mengandung asam lemak tidak jenuh, sehingga rentan terjadi peroksidasi lipid yang mengakibatkan sel di dalam membran lisis. Vitamin B12 dibutuhkan untuk pematangan eritrosit yang memiliki peran dalam proses metabolisme sel pada sumsum tulang. Sel eritrosit matang akan dilepaskan ke pembuluh darah, selanjutnya diedarkan ke seluruh tubuh. Vitamin B12 dapat mengubah folat menjadi bentuk aktif, sehingga fungsi fisiologi di dalam sel tetap berjalan. Kurangnya vitamin B12 dapat menyebabkan terjadinya gangguan dalam sintesis DNA, sehingga pembelahan sel menjadi terganggu. Asam folat berperan dalam pematangan akhir eritrosit, kekurangan asam folat dapat menyebabkan gagalnya pematangan inti dan pembelahan sel (Patria *et al.*, 2013).

Kadar eritrosit tikus putih yang normal dapat dipengaruhi oleh senyawa flavonoid yang terdapat pada ekstrak biji fenugreek. Flavonoid memiliki mekanisme mempertahankan kadar eritrosit normal dengan cara menghambat peroksidasi lipid oleh  $\text{H}_2\text{O}_2$  pada sumsum tulang. Peran penting flavonoid sebagai antioksidan, yaitu menghambat reaktivitas radikal bebas yang merusak struktur fungsi sel dan dapat mempertahankan sistem kekebalan tubuh (Pradeep & Srinivasan, 2018). Sudaryono (2011) menyatakan bahwa flavonoid merupakan senyawa aktif polifenol yang berperan sebagai antioksidan yang mampu meningkatkan eritropoiesis (proses pembentukan eritrosit) dalam sumsum tulang. Muhtadi *et al.* (2014) mengemukakan bahwa polifenol memiliki peran sebagai pendonor atom hidrogen ( $\text{H}^+$ ) kepada radikal bebas yang tidak stabil menjadi radikal bebas stabil yang tidak merusak membran lipid pada sel darah. Polifenol melindungi membran sel akibat radikal, Sekha *et al.* (2014) dalam penelitiannya menemukan bahwa ekstrak biji fenugreek yang mengandung senyawa trigonelline, asam amino, dan carpine mampu memulihkan kembali kadar eritrosit yang rendah akibat penyakit anemia.

Analisis statistik ANOVA-satu arah yang dilakukan pada taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan juga memberikan pengaruh tidak nyata terhadap konsumsi minum tikus. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji fenugreek P1 dosis 500 mg/kg BB, P2 dosis 1.000 mg/kg BB (P2), dan P3 dosis 1.500 mg/kg BB konsumsi minum tikus dalam batas normal sehingga fungsi ginjal juga normal, tidak terjadi gangguan pada ginjal.

Hal ini dikarenakan ginjal berfungsi dalam filtrasi dan menjaga homeostatis cairan tubuh. Konsumsi minum tikus pada penelitian ini masih dalam kisaran normal, yaitu 21,57-25,35 mL. Yuliandra *et al.* (2015) menyatakan bahwa fungsi ginjal dalam keadaan normal apabila volume konsumsi air minum tikus dalam batas normal, sedangkan ginjal yang mengalami kerusakan apabila fungsi homeostatis terganggu ditandai tidak normalnya konsumsi minum tikus. Ginjal memiliki peran dalam menjaga homeostatis cairan tubuh, yaitu mengatur keseimbangan asam basa, osmolaritas cairan tubuh dan elektrolit, serta mengatur keseimbangan air dan elektrolit. Setiawan *et al.* (2020) menyatakan bahwa batas normal konsumsi minum tikus berkisar 15-30 ml air perhari.

Ekstrak biji fenugreek diberikan pada dosis 500 mg/kg BB, 1.000 mg/kg BB, dan 1.500 mg/kg BB diduga mampu menjaga struktur histologis ginjal melalui mekanisme melawan radikal bebas di ginjal. Berdasarkan hasil penelitian Mbarki *et al.* (2017) mengemukakan bahwa penyakit ginjal dapat dicegah dengan mengkonsumsi suplemen biji fenugreek. Efek kandungan fenol pada biji fenugreek memengaruhi pengurangan kadar urea, kreatinin serum, fibrosis, kerusakan tubular, dan penebalan membran basal glomerulus. Ekstrak fenugreek sangat efektif dan penting Sebagai sumber antioksidan alami yang mampu mencegah peroksidasi lipid pada ginjal. Gambaran mikroskopis glomerulus ginjal tikus jantan pada penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar histologis 1a (kelompok perlakuan kontrol/P0), tikus normal diberi aquades tampak korpus renalis dan tubulus ginjal dalam keadaan normal. Lumen pada tubulus terlihat dengan sel-sel inti yang masih utuh dan terlihat jelas. Glomerulus tampak normal, kapsula Bowman tersusun atas lapisan viseralis dan lapisan parietal, membentuk ruang Bowman. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Walean *et al.* (2018) menyatakan bahwa pada tikus kontrol dalam keadaan normal tubulus ginjal dan korpus renalis terlihat jelas. Kapiler-kapiler pada glomerulus serta ruang kapsular renalis tampak jelas. Tubulus memperlihatkan lumen dengan sel-sel dan inti yang jelas dan masih utuh.

Gambar histologis 1b (kelompok perlakuan P1 tikus normal diberi ekstrak fenugreek dosis 500 mg/kg BB), terlihat diameter glomerulus dalam kondisi normal, lumen pada tubulus dengan sel-sel inti yang utuh dan jelas. Tebal kapsula Bowman tidak mengalami pembengkakan maupun penyempitan karena ukurannya terlihat hampir sama dengan perlakuan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak fenugreek dosis 500 mg/kg BB tidak berpengaruh negatif pada ginjal, hal ini diduga disebabkan kandungan antioksidan yang tinggi pada ekstrak biji fenugreek. Hal ini sesuai pendapat Konopelniuk *et al.* (2017) menunjukkan bahwa fenugreek memiliki kandungan antioksidan yang mampu memberikan perlindungan pada

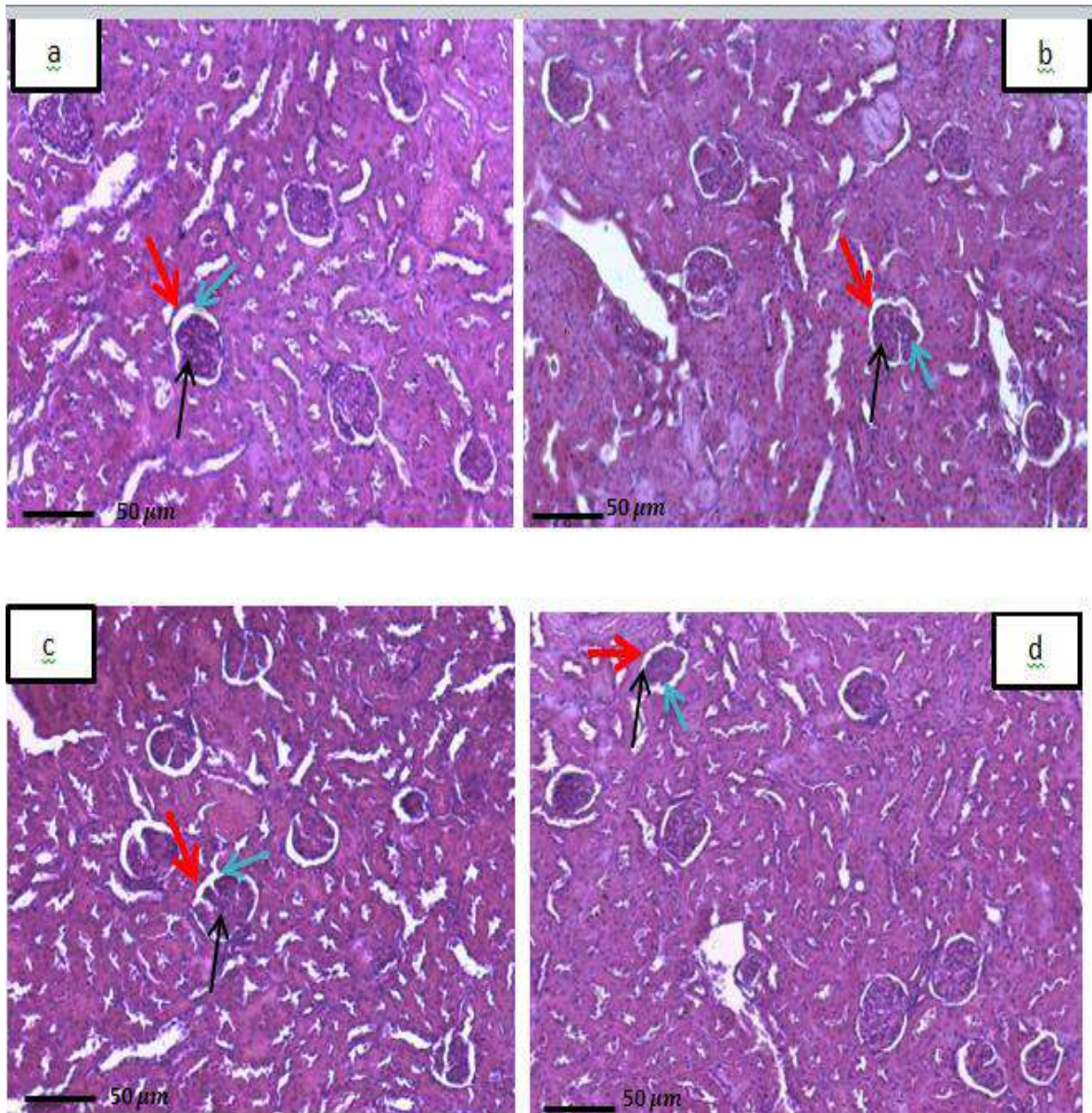
ginjal, sehingga menjaga ginjal tetap berfungsi dengan baik, mengurangi stres oksidatif, menghambat peroksidasi lipid, dan mencegah kalsifikasi di jaringan ginjal. Noura *et al.* (2013) mengemukakan bahwa mekanisme flavonoid dalam melindungi ginjal, yaitu meningkatkan aktivitas antioksidan glutathione S-transferase (GSH), meningkatkan sintesis GSH, dan memerangkap secara langsung ROS dengan cara mendonorkan atom H dari gugus hidroksil (OH) ke senyawa radikal bebas, sehingga senyawa radikal bebas yang terbentuk tidak reaktif. Kandungan flavonoid pada ekstrak biji fenugreek memiliki aktivitas antioksidan dalam melindungi ginjal dari nefrotoksitas, serta radikal bebas. Kumar & Pandey (2013) menyatakan bahwa mekanisme flavonoid melawan radikal bebas, yaitu dengan cara menekan pembentukan ROS, mengikat ROS, dan meningkatkan perlindungan pertahanan antioksidan. Flavonoid mengikat ROS dengan memberikan atom hidrogen dan elektronnya seperti superoksida, radikal hidroksil, peroksil, dan peroksinirit. Flavonoid menghambat pembentukan ROS dengan menekan aktivitas enzim superoksida dismutase yang terlibat dalam pembentukan ROS.

Gambar histologis 4.1c (kelompok perlakuan P2 tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 1000 mg/kg BB), terlihat ginjal dalam kondisi baik, lumen pada tubulus dengan inti sel yang jelas dan utuh. Diameter glomerulus dan kapsula Bowman memiliki ukuran sedikit lebih besar namun terlihat normal seperti kelompok perlakuan kontrol/ P0. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak fenugreek dengan dosis 1.000 mg/kg BB tidak menyebabkan kerusakan pada ginjal. Hal ini sesuai dengan pendapat Kapase *et al.* (2013) menyatakan bahwa kandungan alkaloid berupa trigonelin pada ekstrak fenugreek memiliki kemampuan dalam mengobati masalah ginjal, yaitu dengan cara melindungi ginjal serta meningkatkan fungsi ginjal pada penderita diabetes mellitus. Kandungan trigonelin ini berperan dalam memperbaiki gangguan fungsi ginjal (nefropati), menghambat stres oksidatif di ginjal, menurunkan apoptosis sel ginjal dan fibrosis.

Gambar histologis 1d (kelompok perlakuan P3, tikus normal diberi ekstrak biji fenugreek dosis 1500 mg/kg BB) menunjukkan gambaran ginjal dalam kondisi normal tidak ada kerusakan pada histologinya, terlihat glomerulus dan kapsula Bowman dalam ukuran normal mendekati hasil kelompok perlakuan kontrol (K0). Korpus renalis, tubulus, lumen pada tubulus dengan inti sel yang jelas dan utuh, tidak ada kerusakan yang terlihat dan struktur ginjal terjaga dengan baik. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak fenugreek dengan dosis 1500 mg/kg BB tidak memberikan pengaruh negatif pada ginjal. Hal ini sesuai pendapat Uslu *et al.* (2019) mengemukakan bahwa kandungan polifenol, sapogenin, diosgenin, trigonelin, vitamin C, beta karoten, fosfat, asam folat, dan asam nikotinat pada ekstrak biji fenugreek memiliki



pengaruh mengurangi kerusakan pada ginjal yang disebabkan oleh pemberian bahan tambahan makanan sintesis yang mengandung NaNO<sub>2</sub>.



**Gambar 1.** Mikroanatomi ginjal tikus (pewarnaan H&E, perbesaran 100x), (a) Kelompok perlakuan Kontrol/P0, tikus normal diberi aquades, (b) Kelompok perlakuan(P1) tikus normal diberi ekstrak fenugreek dosis 500 mg/kg BB, (c) Kelompok perlakuan (P2), tikus normal diberi ekstrak fenugreek dosis 1000 mg/kg BB, (d) Kelompok perlakuan (P3), tikus normal diberi ekstrak fenugreek dosis 1500 mg/kg BB. Keterangan: Glomerulus ↗, Tebal kapsula Bowman ↗, Kapsula Bowman ↗.

#### 4. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak biji fenugreek dengan dosis 500 mg/kg BB, 1000 mg/kg BB, dan 1500 mg/kg BB tidak mengubah struktur dan morfometri ren tikus putih, sehingga aman digunakan sebagai obat. Saran dari penelitian ini yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak etanol biji fenugreek pada hewan coba yang

memiliki penyakit degeneratif berupa kerusakan ginjal sehingga dapat diketahui dengan pasti pengaruh ekstrak biji fenugreek dalam memperbaiki struktur histologi ginjal.

### Ucapan Terimakasih

Saya mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang membantu terlibat atas penyelesaian penelitian tugas akhir maupun draft skripsi ini, yaitu kepada: Prof. Drs. Sapto Purnomo, M.Si., Ph.D. selaku ketua Departemen Biologi Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro Semarang. Dr. Erma Prihastanti, M.Si. selaku dosen Wali yang senantiasa memberikan nasehat dan arahan selama menempuh perkuliahan di Departemen Biologi. Dr. Kasiyati, M.Si. selaku dosen Pembimbing I, Dr. Agung Janika Sitasiwi, M.Si. selaku dosen Pembimbing II, dan Dra. Siti Muflichatun Mardiati, M. Kes. selaku dosen Penguji yang telah membantu membimbing dan menyempurnakan skripsi ini menjadi layak.

### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Badr, I. M. (2017). Effect of Fenugreek Seeds on Kidney Structure and Some Physiological Parameters in Rats. *Middle East Journal of Applied Sciences*. 7(4): 967-973.
- Bektur, N. E., Sahin, E., Baycu, C., dan Unver, G. (2013). Protective Effects of Silymarin Against Acetaminophen Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Mice. *Toxicology & Industrial Health*. 1(2): 1-12.
- Berata, I. K. (2018). Teknik Pembuatan Preparat Histopatologi. *Seminar Nasional ROTHSCHILD*. <https://simdos.unud.ac.id/uploads/file>. Diakses online pada 5 Desember 2020.
- Chourasiya, A., Sahu, K.R., dan Khan, A. M. (2019). Anti-Anemic and Haemopoietic Evaluation of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) in Rodent Model. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 9(4):332-337.
- Darusman, S. H., Nugroho, W. S., Munggaran, A. F., dan Sajuthi, D. (2018). Teknik Penanganan Kendali Hewan Sesuai Kaidah Kesejahteraan Hewan Meningkatkan Akurasi Pengukuran Profil Hemodinamika Tikus Laboratorium. *Jurnal Veteriner*. 19(2): 208-214.
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. (2014). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 22*. Jakarta: EGC.
- Handayani, D., Mukhtar, M. H., dan Riyanti, E. (2017). Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Batang Kalek Salusuah (*Tristania subauriculata*) terhadap Fungsi Ginjal Mencit Putih Jantan. *Jurnal Sains & Teknologi Farmasi*. 16(2):156-166.
- Hamadi, A. S. (2012). Effect of Trigonelline and Ethanol Extract of Iraqi Fenugreek Seeds on Oxidative Stress in Alloxan Diabetic Rabbits. *Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences*. 12(1):23-26.
- Hoffbrand, A., dan Petit, J. E. (2013). *Kapita Selekta Hematologi*. Jakarta: EGC.
- Kapase, U. C., Bodhankar, L. S., Mohan, V., dan Thakurdesai, A. P. (2013). Therapeutic Effects of Standardized Fenugreek Seed Extract on Experimental Urolithiasis in Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 3(9): 29-35.
- Konopelniuk, V.V., Goloborodko, L.L., Ishchuk, V.T., Synelnyk, B.T., Ostapchenko, I. L., Spivak, Y.M., dan Bubnov, V. R. (2017). Efficacy of Fenugreek Based Bionanocomposite on Renal Dysfunction and Endogenous Intoxication in High Calorie Diet Induced Obesity Rat Model Comparative Study. *EPMA Journal*. 8(4): 337-390.

- Kumar, S., dan Pandey, K. A. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 1(1):1-16.
- Mbarki, S., Alimi, H., Bouzenna, H., Elfeki, A., dan Hfaied, N. (2017). Phytochemical Study and Protective Effect of *Trigonella foenum Graceum* L. (Fenugreek Seeds) Against Carbon Tetrachloride Induced Toxicity in Liver and Kidney of Male Rat. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*. 88: 19-26.
- Michael, B., Yanno, B., Sellers, R. S., Perry, R., Morton, D., Roome, N., Johnson, J. K. dan Schafer, K. (2007). Evaluation of Organ Weights for Rodent and Non-Rodent Toxicity Studies: A Review of Regulatory Guidelines and a Survey of Current Practices. *Journal Toxicologic Pathology*. 35(5): 742-750.
- Muhtadi, A., Andi, S., Tanti, A.S., dan Haryoto. (2014). Pengujian Daya Antioksidan dari Beberapa Ekstrak Kulit Buah Asli Indonesia dengan Metode FTC. *Simposium Nasional RAPI XIII*. ISSN 1412-9612.
- Nathiya, S., Durga, M., dan Devasena, T. (2014). Therapeutic role of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek). *International Journal Pharmacy*. 27(2): 74-80.
- Nouira, B. Y., Bakhta, H., Haouas, Z., Slim, F. I., dan Cheikh, B. H. (2013). Fenugreek Seeds Reduce Aluminium Toxicity Associated with Renal Failure in Rats. *Journal Nutrition Research and Practice*. 7(6):466-474.
- Patria, A. D., Praseno, K., dan Tana, S. (2013). Kadar Hemoglobin dan Jumlah Eritrosit Puyuh (*Coturnix coturnix japonica* Linn.) setelah Pemberian Larutan Kombinasi Mikromineral (Cu, Fe, Zn, Co) dan Vitamin (A, B1, B12, C) dalam Air Minum. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 21(1): 26-35.
- Pradeep, R. S., dan Srinivasan, K. (2018). Haematoprotective Influence of Dietary Fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) Seeds is Potentiated by onion (*Allium cepa* L.) in Steptozotocin-induced Diabetic Rats. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*. 98(1):372-381.
- Price, S.A., dan Wilson, L.M. (2012). *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC.
- Sekha, S, M, Qadir, B, A., Ali, H, H., dan Selim, E, X. (2014). Effect of Fenugreek (*Trigonella foenum Graceum* L.) on Ethylene Glycol Induced Kidney Stone in Rats. *Jordan Journal of Biological Sciences*. 7(4):257-260.
- Setiawan, R., Saraswati, R. T., dan Tana, S. (2020). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Lakum (*Cayratia trifolia* L.) dan Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Bobot Tubuh dan Bobot Lemak Abdominal *Rattus norvegicus* L. Strain Wistar Jantan Hiperlipidemia. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 5(1): 1-9.
- Suarsana, Wresdiyati, T., dan Suprayogi, A. (2013). Respon Stres Oksidatif dan Pemberian Isoflavon terhadap Aktivitas Enzim Superoksida Dismutase dan Peroksidasi Lipid pada Hati Tikus. *JITV*. 18(2): 146-152.
- Sudaryono, A. (2011). Uji Aktivitas Senyawa Flavonoid Total dari *Gynura segetum* (Lour) terhadap Peningkatan Eritrosit dan Penurunan Leukosit pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Exacta*. 9(2).
- Uslu, Atila. G., Uslu, Hamit., Adali, Yasemen. (2019). Hepatoprotective and Nephroprotective Effects of *Trigonella foenum graecum* L. (Fenugreek) Seed Extract Against Sodium Nitrite Toxicity in Rats. *Journal Biomedical Research and Therapy*. 6(5): 3142-3150.
- Vargas, F., Romecin, P., Guillen, G. I., Wangesteen, R., Tendero, V. P., Paredes, D. M., Atucha, M. N., dan Estan, G. J. (2018). Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Journal Frontiers in Physiology*. 9(1): 1-12.
- Walean, M., Rumondor, R., Maliangkay, P. H., dan Melpin, R. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium* sp.) terhadap Gambaran Hispatologi Ginjal Tikus yang Dinduksi Etilen Glikol. *Journal Chem. Prog*. 1(11): 20-34.

- Widyaningsih, A., Sitasiwi, J. A., dan Mardiaty, M. S. (2018). Respon Glomerulus Ren Mencit (*Mus musculus* L.) terhadap Pemberian Senyawa Antifertilitas dari Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. 3(2): 233-241.
- Windhartono, W., Kamal, Z., Sasmito, E. (2013). Pengaruh Infusa Wortel (*Daucus carota* L.) terhadap Histopatologi Ginjal Tikus Jantan yang Diinduksi Uranium. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 21(1): 33-40.
- Yanuartono, Purnamaningsih, H., Nururrozi, A., Indarjulianto, S., dan Raharjo, S. (2019). Recombinant Human Erythropoietin: Manfaat dalam Bidang Kesehatan. *Jurnal Sains Veteriner*. 37(1): 49-60.
- Yuliandra, Y., Armenia, N., Salasa, N. A., dan Ismed, F. (2015). Uji Toksisitas Subkronis Ekstrak Etanol Tali Putri (*Cassytha filiformis* L.) terhadap Fungsi Ginjal Tikus. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2(1): 54-59.
- Zelditch, M., Swiderski, D., dan Sheets, H. (2012). *Geometric Morphometrics for Biologists*. USA: Academic Press.
- Zhou, C., Qin, Y., Chen, R., Zhang, J., dan Lu, F. (2020). Fenugreek Attenuates Obesity-induced Inflammation and Improves Insulin Resistance through Downregulation of Irhom2/TACE. *Journal Life Sciences*. 1(1):1-9.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).



## **Analisis Tingkat Pengetahuan dan Sikap Apoteker terhadap Obat Generik di Wilayah Kabupaten Banyumas**

**Nur Fauzi Selifani\*, Hening Pratiwi dan Ika Mustikaningtias**

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. dr. Soeparno Kampus Karangwangkal, Purwokerto, Indonesia, 53121.

\*email korespondensi: [fanindyta3399@gmail.com](mailto:fanindyta3399@gmail.com)

*Received 28 December 2021, Accepted 12 July 2022, Published 15 July 2022*

**Abstrak:** Obat generik telah digunakan di beberapa wilayah di Indonesia namun masih relatif rendah. Pengetahuan dan sikap apoteker di apotek terhadap obat generik berperan penting dalam menentukan peningkatan persentase penggunaan obat generik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat pengetahuan dan sikap apoteker di apotek Kabupaten Banyumas terhadap obat generik serta hubungannya dengan karakteristik responden. Penelitian ini merupakan penelitian *non-experimental* dengan metode *cross-sectional*. Metode pengambilan sampel yaitu *accidental sampling*. Pengambilan data menggunakan kuesioner dilakukan secara daring kepada apoteker di apotek Kabupaten Banyumas melalui *google form*. Kuesioner diadaptasi dan dimodifikasi dari penelitian terdahulu. Analisis deskriptif dilakukan untuk data karakteristik, tingkat pengetahuan, dan sikap. Tingkat pengetahuan dikategorikan menjadi baik, cukup, dan kurang, sedangkan sikap menjadi positif dan negatif. Analisis korelatif dengan uji korelasi *Spearman* dilakukan untuk data hubungan karakteristik dengan tingkat pengetahuan dan dengan sikap. Penelitian melibatkan 67 apoteker sebagai responden. Apoteker memiliki pengetahuan baik terhadap obat generik (59,7%), sisanya cukup dan kurang. Apoteker memiliki sikap positif terhadap obat generik (98,5%), sisanya negatif. Tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin ( $p=0,188$ ), usia ( $p=0,536$ ), lama pengalaman berpraktik ( $p=0,135$ ), dan tingkat pendidikan ( $p=0,360$ ) dengan tingkat pengetahuan apoteker. Terdapat hubungan signifikan antara tingkat pendidikan ( $p=0,004$ ) dengan sikap terhadap obat generik, namun tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin ( $p=0,080$ ), usia ( $p=0,061$ ), dan lama pengalaman berpraktik ( $p=0,744$ ) dengan sikap. Tidak terdapat hubungan signifikan antara semua karakteristik dengan tingkat pengetahuan dan hanya tingkat pendidikan yang memiliki hubungan signifikan dengan sikap terhadap obat generik.

**Kata kunci:** apoteker; obat generik; sikap; tingkat pengetahuan

**Abstract. Analysis of Level of Knowledge and Attitudes of Pharmacists toward Generic Medicines in Banyumas Regency.** The use of generic medicines in several regions in Indonesia is still relatively low. Knowledge and attitudes of pharmacists at a pharmacy toward generic medicines play an important role to improve the usage of generic medicines. This study aims to determine the level of knowledge and attitudes of pharmacists at a pharmacy in Banyumas Regency toward generic medicines and their relationship with characteristics (gender, age, length of practice experience, and education level). This study was a non-experimental study with a cross-sectional method. The sampling method was conducted with accidental sampling. Data collection using questionnaires was conducted online to pharmacists at a pharmacy in Banyumas Regency by google form. The questionnaire used was adapted and modified from previous research. Descriptive analysis was conducted for characteristics, level of knowledge, and attitudes. The level of knowledge is categorized into good, sufficient, and less, while attitudes are positive and negative. Correlative analysis with the Spearman correlation test was carried out for data on the relationship between characteristics and the level of knowledge and attitudes. Pharmacists had good knowledge toward generic medicines

(59,7%), others were sufficient and less. Pharmacists had positive attitudes toward generic medicines (98,5%), other negative. There was no significant relationship between gender ( $p=0,188$ ), age ( $p=0,536$ ), length of practice experience ( $p=0,135$ ), and education level ( $p=0,360$ ) with the level of knowledge of pharmacists toward generic medicines. There was a significant relationship between the level of education ( $p=0,004$ ) with pharmacist attitudes toward generic medicines, but there were no significant relationship between gender ( $p=0,080$ ), age ( $p=0,061$ ), and length of practice experience ( $p=0,744$ ) with attitudes. Pharmacists who had good knowledge toward generic There was no significant relationship between all characteristics and the level of knowledge of pharmacists toward generic medicines and only the level of education that had a significant relationship to the attitude toward generic medicines.

**Keywords:** pharmacists; generic medicines; attitude; level of knowledge

---

## 1. Pendahuluan

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (Kemenkes R.I., 2010). Meningkatkan porsi penggunaan obat generik merupakan salah satu upaya untuk menghemat biaya pelayanan kesehatan tanpa mengurangi mutu pelayanan kesehatan, mengingat pengeluaran farmasi merupakan faktor penting penyebab meningkatnya biaya pelayanan kesehatan di berbagai negara (Maly *et al.*, 2013; Wajid *et al.*, 2015). Indonesia adalah salah satu negara yang menerapkan kebijakan penggunaan obat generik untuk menekan biaya penggunaan obat (Morison *et al.*, 2015). Penelitian Muti & Octavia (2018), Amiyati & Sabara (2016), serta Yanti & Marini (2019) secara berurutan menunjukkan bahwa persepan obat generik di Apotek Naura Medika Depok hanya sebesar 25,67%, di Apotek X Kuningan hanya sebesar 36,86%, serta di Apotek X Kabupaten Indramayu hanya 41,52%, dimana hal tersebut masih kurang jika dibandingkan dengan indikator persepan obat generik dari WHO sebesar 100% (Muti & Octavia, 2018). Beberapa hasil penelitian tersebut juga mendukung data masih rendahnya persepan obat generik di beberapa wilayah di Indonesia.

Penerapan kebijakan persepan dan substitusi obat generik memerlukan dukungan dari berbagai pihak termasuk apoteker (Hassali *et al.*, 2014). Sebagai tenaga kesehatan, apoteker berperan dalam mempromosikan obat generik dan mendukung penerimaan penggunaan obat generik oleh pasien (Alrasheedy *et al.*, 2014). Pengetahuan dan sikap yang buruk dari apoteker dapat membatasi penggunaan obat generik (Mohammed *et al.*, 2020). Oleh sebab itu apoteker harus memiliki pengetahuan dan sikap yang baik terhadap obat generik untuk dapat mendukung penggunaannya. Pada beberapa penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa terdapat pengetahuan dan sikap yang beragam terhadap obat generik, apoteker komunitas di Karachi Pakistan memiliki pengetahuan baik, apoteker komunitas di Kuwait memiliki pengetahuan kurang, dan sebanyak 46,79% dokter di *Tertiary Care Hospital* memiliki pengetahuan cukup

(Al Hussaini *et al.*, 2018; Jamshed *et al.*, 2010; Prasad *et al.*, 2019). Kemudian penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa sebagian besar apoteker di Palestina dan Kuwait memiliki sikap positif, sedangkan apoteker komunitas di Karachi Pakistan memiliki sikap beragam (Al Hussaini *et al.*, 2018; Jamshed *et al.*, 2010; Shraim *et al.*, 2017). Beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa masih terdapat tingkat pengetahuan dan sikap yang beragam dari tenaga kesehatan termasuk apoteker terhadap obat generik.

Faktor yang dapat mempengaruhi tingkat pengetahuan apoteker salah satunya adalah karakteristik yang dimiliki. Hal ini didukung oleh penelitian Yeni (2015), yang menunjukkan usia berhubungan signifikan dengan pengetahuan penggunaan obat generik pada masyarakat, usia dewasa akhir lebih banyak yang memiliki tingkat pengetahuan tinggi daripada dewasa awal. Penelitian Mohammed *et al.*, (2020), menunjukkan hanya lama pengalaman berpraktik yang berhubungan signifikan dengan tingkat pengetahuan apoteker sedangkan usia dan jenis kelamin tidak. Pengetahuan lebih tinggi ditemukan pada apoteker dengan pengalaman berpraktik lebih dari 5 tahun daripada 2-5 tahun dan kurang dari 2 tahun. Menurut Wawan & Dewi (2019), pendidikan juga dapat mempengaruhi tingkat pengetahuannya. Hal ini didukung oleh Emiru *et al.*, (2019), yang menunjukkan tingkat pendidikan berhubungan dengan tingkat pengetahuan apoteker komunitas, apoteker dengan gelar magister memiliki skor rata-rata pengetahuan lebih tinggi. Sedangkan penelitian Belay *et al.*, (2017) dan Shraim *et al.*, (2017), menunjukkan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik tidak berhubungan signifikan dengan jenis kelamin.

Selain mempengaruhi tingkat pengetahuan, karakteristik juga dapat mempengaruhi sikap yang dimiliki oleh apoteker. Penelitian Mohammed *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa hanya jenis kelamin yang berhubungan signifikan dengan sikap apoteker terhadap obat generik sedangkan usia dan lama pengalaman berpraktik tidak berhubungan, apoteker perempuan memiliki sikap yang lebih positif. Sedangkan penelitian Emiru *et al.*, (2019), menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara usia, lama pengalaman berpraktik, dan tingkat pendidikan dengan sikap apoteker komunitas, apoteker yang berusia lebih tua, memiliki pengalaman berpraktik lebih lama memiliki sikap yang lebih positif.

Informasi terkait obat generik yang diberikan oleh apoteker yang berpraktik di apotek wilayah Kabupaten Banyumas memiliki peran penting dalam penggunaan obat generik secara luas. Data Dinas Kesehatan Kabupaten Banyumas menunjukkan bahwa Banyumas memiliki banyak apotek yaitu 223 apotek yang tersebar di 27 kecamatan. Apotek merupakan tempat praktek apoteker komunitas yang menyediakan banyak informasi obat (Kristina *et al.*, 2020). Penelitian Pamuji (2017), menunjukkan bahwa masyarakat di apotek Kabupaten Banyumas

yang memilih obat generik dalam swamedikasi hanya 34,7% daripada masyarakat yang memilih obat bermerek. Hasil penelitian tersebut mencerminkan bahwa penggunaan obat generik di wilayah Kabupaten Banyumas masih relatif rendah.

Penggunaan obat generik termasuk hal penting yang harus didukung keberhasilannya. Apoteker di apotek menjadi salah satu kunci untuk mencapai keberhasilan penggunaan obat generik secara luas, tidak terkecuali apoteker di apotek Kabupaten Banyumas. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pengetahuan dan sikap apoteker masih beragam. Di sisi lain, sikap dan informasi yang tepat terkait obat generik dari apoteker di apotek berperan penting dalam meningkatkan penggunaan obat generik. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penilaian mengenai tingkat pengetahuan dan sikap apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas terhadap obat generik serta hubungannya dengan karakteristik responden.

## 2. Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian *non-experimental* dengan metode *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di wilayah Kabupaten Banyumas dengan menyebarkan *link google form* melalui grup *whatsapp* PC IAI Kabupaten Banyumas dan dihubungi secara pribadi. Penelitian dilakukan pada September 2020 sampai Juni 2021 dengan pengambilan data pada April sampai Mei 2021. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan FIKES UNSOED dengan nomor: 313/EC/KEPK/III/2021 dan ijin/pengantar penelitian dari PC IAI Kabupaten Banyumas dengan nomor: B2-180/PC IAI/Banyumas/XII/2020. Populasi penelitian adalah seluruh apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas, sedangkan sampelnya adalah apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah apotek di wilayah Kabupaten Banyumas berdasarkan data DINKES Kabupaten Banyumas sebanyak 223 apotek dan jumlah apoteker yang berpraktik di apotek wilayah Kabupaten Banyumas berdasarkan data PC IAI Kabupaten Banyumas dan saat pengambilan sampel sebanyak 281 apoteker. Pengambilan sampel apoteker dilakukan dengan *accidental sampling* dengan jumlah minimal sampel 55 apoteker yang dihitung dengan rumus Isaac dan Michael (Persamaan 1) (Sugiyono, 2018).

Kriteria yang ada dalam penelitian ini ada 2, yaitu kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi mencakup apoteker yang berpraktik di apotek wilayah Kabupaten Banyumas dan apoteker yang bersedia menjadi responden, dibuktikan dengan persetujuan *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu apoteker yang tidak mengisi data secara lengkap.

Definisi operasional obat generik pada penelitian ini adalah obat dengan nama sesuai zat aktif yang dikandungnya dan terdapat logo generik. Instrumen penelitian yang digunakan adalah kuesioner yang diadaptasi dan dimodifikasi oleh peneliti dari kuesioner Belay *et al*,



(2017) dan Shraim *et al*, (2017). Kuesioner sudah melalui uji validitas isi, validitas konstruk, serta uji reliabilitas dan kuesioner dapat digunakan. Uji validitas konstruk dilakukan dengan validitas terpakai, dimana 30 apoteker yang berpraktik di apotek wilayah Kabupaten Banyumas yang digunakan pada uji validitas konstruk diikutkan dalam analisis data sampel karena jumlah responden hingga akhir belum memenuhi minimal sampel yang dibutuhkan. Hasil uji validitas konstruk kuesioner tingkat pengetahuan menunjukkan terdapat 4 item yang tidak valid, namun 3 item tetap digunakan karena penting. Kemudian terdapat 1 item yang tidak dapat ditentukan nilai  $r$  hitungannya karena jawaban semua responden sama, namun tetap digunakan karena dianggap penting. Di sisi lain, pada kuesioner sikap hanya terdapat 1 item pertanyaan yang tidak valid dan item tersebut tidak digunakan. Hasil uji reliabilitas kusioner tingkat pengetahuan menunjukkan nilai *Cronbach's alpha* sebesar 0,505, sedangkan kuesioner sikap sebesar 0,900.

$$\begin{aligned}
 s &= \frac{\lambda^2 \cdot N \cdot P \cdot Q}{d^2 (N-1) + \lambda^2 \cdot P \cdot Q} \\
 &= \frac{2,706 \cdot 281 \cdot 0,5 \cdot 0,5}{(0,1)^2 (281-1) + 2,706 \cdot 0,5 \cdot 0,5} \\
 &= 54,680 \approx 55
 \end{aligned}$$

**Persamaan 1.** Rumus Isaac Michael Keterangan:  $s$  = jumlah sampel;  $\lambda^2$  = nilai Chi kuadrat;  $N$  = jumlah populasi;  $P$  = peluang benar (0,5);  $Q$  = peluang salah (0,5);  $d$  = perbedaan antara rata-rata sampel dengan rata-rata populasi.

Analisis data terdiri dari analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan dengan menyajikan data karakteristik, tingkat pengetahuan, dan sikap apoteker. Tingkat pengetahuan dikategorisasikan berdasarkan persentase skor responden terhadap skor maksimal yang terdiri dari baik jika persentasenya 76-100%, cukup jika persentasenya 56-75%, dan kurang jika persentasenya <56% (Arikunto, 2006 dalam Lisnawati *et al*. 2016). Kemudian sikap dikategorisasikan berdasarkan Belay *et al*, (2017) menggunakan total skor responden dan skor rata-rata kuesioner menjadi sikap positif jika total skor responden > 35 dan negatif jika total skor responden  $\leq 35$ .

Analisis bivariat dilakukan dengan menganalisis hubungan karakteristik dengan tingkat pengetahuan apoteker serta hubungan karakteristik dengan sikap apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas terhadap obat generik. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji korelasi *Spearman*, nilai  $p < 0,05$  menunjukkan hubungan signifikan (Dahlan, 2013). Pada analisis univariat, data semua variabel dimasukkan dalam bentuk data kategorik. Namun pada analisis bivariat seperti untuk menentukan nilai  $p$ , hanya data jenis kelamin, lama penguasaan berpraktik, dan tingkat pendidikan yang dimasukkan dalam bentuk data kategorik, sedangkan usia, tingkat pengetahuan, dan sikap dimasukkan dalam bentuk data numerik.

### 3. Hasil dan Pembahasan

#### 3.1. Karakteristik responden

**Tabel 1.** Hasil analisis karakteristik apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas.

No	Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin:		
	Laki-laki	18	26,9
	Perempuan	49	73,1
2	Usia (Tahun):		
	26-35	34	50,7
	36-45	28	41,8
	46-55	4	6,0
	>55	1	1,5
3	Tingkat Pendidikan		
	Profesi Apoteker	57	85,1
	Profesi Apoteker dan S2	10	14,9
4	Lama Pengalaman Berpraktik (Tahun):		
	<2	3	4,5
	2-5	22	32,8
	>5	42	62,7

Perempuan merupakan mayoritas responden (73,1%), dapat dilihat pada Tabel 1. Hal ini dapat dikaitkan dengan pendidikan farmasi sendiri, umumnya mahasiswa farmasi dan profesi apoteker mayoritas perempuan (Diana *et al.*, 2019). Lalu usia dikategorikan berdasarkan Depkes R.I. (2009), menjadi dewasa awal (26-35 tahun), dewasa akhir (36-45 tahun), lansia awal (36-45 tahun), serta lansia dan manula (>55 tahun). Mayoritas responden berada dalam usia dewasa awal (50,7%) dan dewasa akhir (41,8%), serta hampir semua berada pada usia produktif (15-64 tahun) (BPS, 2018). Pada usia produktif, seseorang dapat menjalankan tugasnya secara optimal, sehingga dalam hal ini apoteker di apotek pada usia produktif masih dapat melaksanakan perannya sesuai dengan perundang-undangan yang berlaku (Latifah *et al.*, 2016; Wahyuni *et al.*, 2020).

Responden dalam penelitian ini, yang memiliki kategori pendidikan profesi apoteker dan S2 hanya sebesar 14,9% dibandingkan dengan pendidikan terakhir berupa profesi apoteker saja (85,1%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Shraim *et al.*, (2017), yang menunjukkan apoteker dengan pendidikan *Master* hanya sebesar 3,6% sedangkan *Bachelor* sebesar 86,1%. Selain itu, penelitian Bastin (2019), juga menunjukkan apoteker dengan pendidikan terakhir S2 sebesar 11,77% sedangkan profesi apoteker 88,23%. Semakin tinggi pendidikan, pengetahuannya semakin banyak (Dharmawati & Wirata, 2016). Di sisi lain, semua responden penelitian ini adalah apoteker sehingga antara responden yang berpendidikan terakhir profesi apoteker saja dengan yang sudah menempuh S2 memiliki kewenangan sama dalam pekerjaan kefarmasian (Presiden R.I., 2009). Sebagian besar responden memiliki lama pengalaman berpraktik lebih

dari 5 tahun (62,7%). Seseorang harus memiliki pengalaman agar memiliki respon atau tanggapan sebagai salah satu dasar pembentukan sikap (Azwar, 2016).

### **3.2. Tingkat pengetahuan apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas terhadap obat generik**

Pengetahuan apoteker terhadap obat generik penting karena apoteker memiliki peran penting dalam proses penggunaan obat (Awaisu *et al.*, 2014). Berdasarkan jawaban responden, persentase responden menjawab tepat tertinggi terdapat pada pertanyaan “Khasiat, kualitas, dan keamanan OGB diasumsikan sebanding dengan obat inovator” dimana 98,5% responden memilih jawaban “Benar”. Hasil ini menunjukkan mayoritas responden memiliki pengetahuan baik terkait konsep kesetaraan khasiat, kualitas, dan keamanan obat generik. Sebelum dipasarkan, obat generik dilakukan uji bioekuivalensi dengan inovatornya terlebih dahulu untuk menjamin mutu, efikasi, dan keamanannya (BPOM, 2005). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Shraim *et al.*, (2017), yang menunjukkan 94,7% apoteker menjawab benar pertanyaan terkait asumsi kesetaraan khasiat, kualitas, dan keamanan obat generik dengan obat inovator.

Persentase responden menjawab tepat terendah terdapat pada pertanyaan yang berbunyi “Secara umum, OGB dikatakan bioekuivalen dengan obat inovator jika nilai 90% *Confidence Interval* (CI) rasio setiap parameter farmakokinetikanya (seperti AUC dan Cmax) berada dalam rentang 90-110%” dimana hanya 7,5% responden memilih jawaban “Salah”. Hasil ini menunjukkan kemungkinan responden masih memiliki pengetahuan kurang memadai mengenai batas penerimaan parameter farmakokinetika obat generik pada studi bioekuivalensi seperti pada penelitian Awaisu *et al.*, (2014). Pengetahuan kurang memadai ini kemungkinan dapat disebabkan karena responden lupa teori atau rentang pasti kriteria penerimaan bioekuivalen. Selain itu, dari sebagian besar responden yang tidak menjawab dengan tepat item tersebut juga disebabkan karena memang tidak tahu batas penerimaan tersebut, dilihat dari jawaban responden yang memilih jawaban “Tidak Tahu” yaitu sebesar 10,4%. Pengetahuan kurang mengenai persyaratan regulasi obat generik dapat berdampak negatif pada kepercayaan terhadap obat generik, sehingga diperlukan upaya peningkatan pengetahuan tentang hal penting yang berfokus pada keefektifan, keamanan, dan kualitas obat generik (Awaisu *et al.*, 2014; Catic *et al.*, 2017). Berdasarkan hal tersebut diperlukan upaya peningkatan pengetahuan apoteker terkait batas penerimaan obat generik pada studi bioekuivalensi, misalnya dengan membaca kembali pedoman uji bioekuivalensi dari BPOM RI atau diadakan sosialisasi terkait peraturan tersebut.

Hasil analisis tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik, secara berurutan sebesar 59,7%, 38,8%, dan 1,5% responden memiliki pengetahuan baik, cukup, dan kurang terhadap obat generik. Hal ini dapat dilihat pada tabel 2. Hasil penelitian ini menunjukkan

bahwa sebesar 40,3% apoteker masih memiliki pengetahuan yang tidak termasuk dalam kategori baik. Berbagai pihak lain seperti organisasi profesi apoteker mungkin dapat mengadakan kegiatan peningkatan informasi apoteker misalnya program sosialisasi terkait obat generik melalui infografis atau videografis sebagai upaya mendukung tercapainya pengetahuan apoteker terhadap obat generik yang lebih baik. Latar belakang responden pada penelitian ini adalah apoteker sehingga semestinya memiliki pemahaman berkaitan dengan obat. Pengetahuan baik apoteker terhadap obat generik diharapkan mampu mendukung peningkatan penggunaan obat generik karena pengetahuan buruk dari apoteker dapat membatasi penggunaan obat generik (Mohammed *et al.*, 2020). Pengetahuan apoteker tentang obat juga termasuk aspek penting bagi masyarakat seperti pada penelitian Pratiwi *et al.*, (2020) yang menunjukkan 59,09% masyarakat memiliki harapan baik terhadap peran apoteker pada layanan kefarmasian di apotek, dimana salah satu pertanyaan terkait harapan yang dinilai adalah apoteker memiliki pengetahuan tentang obat.

#### **3.4. Sikap apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas terhadap obat generik**

Sikap apoteker terhadap obat generik merupakan hal penting karena apoteker berperan penting dalam proses penggunaan obat (Awaisu *et al.*, 2014). Berdasarkan rekapitulasi jawaban responden, semua responden menyatakan setuju terhadap pertanyaan yang berbunyi “Saya mendukung kebijakan mengenai ketersediaan data bioekuivalensi sebelum OGB dipasarkan”. Hasil ini menunjukkan bahwa seluruh responden menunjukkan sikap positif terhadap regulasi obat generik. Berdasarkan BPOM (2017), pendaftar harus menyerahkan dokumen data ekivalensi/data lain dalam registrasi obat generik untuk menjamin kesetaraan khasiat, keamanan, dan mutu. Sikap tersebut penting dimiliki apoteker karena salah satu perannya yaitu memastikan pembuatan, penyediaan, dan distribusi obat efektif, aman, dan bermutu (Awaisu *et al.*, 2014).

Responden menyetujui pertanyaan “Saya diizinkan untuk melakukan substitusi OGM atau obat inovator menjadi OGB tanpa berkonsultasi dengan dokter yang meresepkan.” sebanyak 59,7%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Shraim *et al.*, (2017), yang menunjukkan 69,5% apoteker menyetujui hal tersebut. Menurut Azwar (2016), kepercayaan termasuk komponen sikap. Kepercayaan yang terbentuk terkadang tidak selalu tepat, ketika terbentuk karena kurangnya informasi yang benar akan suatu hal, maka akan menghasilkan sikap yang salah. Peraturan dalam substitusi obat menjadi obat generik seperti pada PP RI No 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian Pasal 24 menunjukkan bahwa apoteker dapat mengganti obat merek dagang dengan obat generik yang sama komponen aktifnya/obat merek dagang lain

atas persetujuan dokter dan/atau pasien, sehingga apoteker diizinkan melakukan substitusi obat menjadi obat generik tanpa berkonsultasi dengan dokter (Presiden R.I., 2009).

Hasil analisis sikap apoteker terhadap obat generik, hampir seluruh responden memiliki sikap positif (98,5%) dan hanya 1,5% responden memiliki sikap negatif terhadap obat generik. Hal ini dapat dilihat pada tabel 3. Sikap positif terhadap obat generik penting dimiliki apoteker karena dapat mempengaruhi pemilihan produk farmasi dan mendorong akses terhadap obat (Awaisu *et al.*, 2014). Menurut Azwar (2016), sikap dapat terbentuk dari tiga komponen yang meliputi komponen kognitif (berkaitan dengan kepercayaan), komponen afektif (berkaitan dengan perasaan atau emosional), dan komponen perilaku (berkaitan dengan kecenderungan berperilaku). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Shraim *et al.*, (2017), dan Al Hussaini *et al.* (2018) yang menunjukkan bahwa sebagian besar apoteker di Palestina dan di Kuwait memiliki sikap positif terhadap obat generik, apoteker mendukung substitusi obat generik.

### **3.5. Hubungan antara karakteristik dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik**

Hasil uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan hanya variabel usia yang berdistribusi normal, sehingga untuk menganalisis hubungan antara jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan lama pengalaman berpraktik dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik digunakan uji *Spearman* (Dahlan, 2013).

Hasil analisis hubungan antara jenis kelamin dengan tingkat pengetahuan apoteker dapat dilihat pada Tabel 2, hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p > 0,05$  (Dahlan, 2013). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Belay *et al.*, (2017) dan Mohammed *et al.*, (2020), yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik. Di sisi lain penelitian Meuthia (2019), menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan tingkat pengetahuan masyarakat terhadap obat generik dan merek dagang, informasi yang diperoleh laki-laki dan perempuan berbeda. Apoteker laki-laki dan perempuan mungkin telah memperoleh informasi yang sama terkait obat generik melalui perkuliahan atau membaca pedoman tentang obat generik yang sama sehingga pengetahuannya tidak berbeda. Hasil analisis hubungan antara usia dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik juga menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p > 0,05$  (Dahlan, 2013). Hasil ini sejalan dengan Belay *et al.*, (2017) dan Mohammed *et al.*, (2020), yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara usia dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik. Penelitian Awaisu *et al.*, (2014) menyatakan tidak ada perbedaan signifikan skor total pengetahuan antara apoteker berdasarkan usia, meskipun yang diharapkan apoteker komunitas

lebih tua akan memiliki skor pengetahuan obat generik yang lebih tinggi daripada yang lebih muda.

**Tabel 2.** Hasil analisis hubungan karakteristik dengan tingkat pengetahuan terhadap obat generik.

No	Karakteristik	Baik		Cukup		Kurang		Nilai p
		N	%	n	%	N	%	
1	Jenis Kelamin:							0,188
	Laki-laki	10	55,6	7	38,9	1	5,6	
	Perempuan	30	61,2	19	38,8	0	0	
	<b>Total</b>	40	59,7	26	38,8	1	1,5	
2	Usia (Tahun):							0,536
	26-35	20	58,8	13	38,2	1	2,9	
	36-45	15	53,6	13	46,4	0	0	
	46-55	4	100	0	0	0	0	
	>56	1	100	0	0	0	0	
	<b>Total</b>	40	59,7	26	38,8	1	1,5	
3	Tingkat Pendidikan:							0,135
	Profesi Apoteker	32	56,1	24	42,1	1	1,8	
	Profesi Apoteker dan S2	8	80	2	20	0	0	
	<b>Total</b>	40	59,7	26	38,8	1	1,5	
4	Lama Pengalaman Berpraktik (Tahun):							0,360
	<2	2	66,7	1	33,3	0	0	
	2-5	14	63,6	7	31,8	1	4,5	
	>5	24	57,1	18	42,9	0	0	
	<b>Total</b>	40	59,7	26	38,8	1	1,5	

Hasil analisis hubungan antara tingkat pendidikan dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p > 0,05$  (Dahlan, 2013). Hasil ini sesuai dengan Belay *et al.*, (2017) dan Mohammed *et al.*, (2020), yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara kualifikasi apoteker dengan tingkat pengetahuannya terhadap obat generik. Melalui pendidikan seseorang dapat memperoleh informasi dan biasanya semakin tinggi pendidikan semakin mudah menerima informasi dan pengetahuannya semakin banyak (Dharmawati & Wirata, 2016; Wawan & Dewi, 2019). Namun tidak menutup kemungkinan pengetahuan terhadap obat generik dapat ditemukan apoteker selama berpraktik, misalnya melalui keterpaparan dengan produsen obat generik dan informasi terkait obat generik dari otoritas kesehatan (Mohammed *et al.*, 2020). Hasil analisis hubungan antara lama pengalaman berpraktik dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik juga menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p > 0,05$  (Dahlan, 2013). Penelitian Awaisu *et al.* (2014) juga menyatakan tidak ada perbedaan signifikan skor total pengetahuan antara apoteker dengan lebih banyak pengalaman kerja dengan yang

lain, meskipun yang diharapkan apoteker dengan banyak pengalaman akan memperoleh skor pengetahuan lebih tinggi dari yang kurang berpengalaman.

### 3.5. Hubungan antara karakteristik dengan sikap apoteker terhadap obat generik

Hasil uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan hanya variabel usia yang berdistribusi normal sehingga untuk menganalisis hubungan antara jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan lama pengalaman berpraktik dengan sikap apoteker terhadap obat generik digunakan uji *Spearman* (Dahlan, 2013).

**Tabel 3.** Hasil analisis hubungan karakteristik dengan sikap terhadap obat generik. Keterangan: (\*) : terdapat hubungan signifikan.

No.	Karakteristik	Positif		Negatif		Nilai p
		N	%	N	%	
1	Jenis Kelamin:					0,080
	Laki-laki	17	94,4	1	5,6	
	Perempuan	49	100	0	0	
	<b>Total</b>	66	98,5	1	1,5	
2	Usia (Tahun):					0,061
	26-35	33	97,1	1	2,9	
	36-45	28	100	0	0	
	46-55	4	100	0	0	
	>56	1	100	0	0	
	<b>Total</b>	66	98,5	1	1,5	
3	Tingkat Pendidikan:					0,004*
	Profesi Apoteker	56	98,2	1	1,8	
	Profesi Apoteker dan S2	10	100	0	0	
	<b>Total</b>	66	98,5	1	1,5	
4	Lama Pengalaman Berpraktik (Tahun):					0,744
	<2	3	100	0	0	
	2-5	21	95,5	1	4,5	
	>5	42	100	0	0	
	<b>Total</b>	66	98,5	1	1,5	

Hasil analisis hubungan antara jenis kelamin dengan sikap apoteker terhadap obat generik dapat dilihat di Tabel 3, hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p > 0,05$  (Dahlan, 2013). Hasil ini sesuai dengan penelitian Belay *et al*, (2017) yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan sikap apoteker terhadap obat generik. Faktor emosional sebagai komponen afektif sikap memiliki kemungkinan berperan dalam terbentuknya sikap. Emosional menentukan pembentukan kepercayaan yang akan berperan dalam pembentukan sikap (Azwar, 2016; Rusmanto, 2013). Hasil analisis hubungan antara usia dengan sikap apoteker terhadap obat generik juga menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Belay *et al*, (2017) dan Mohammed *et al*, (2020), yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan

antara usia dengan sikap apoteker terhadap obat generik. Faktor kecenderungan bersikap selama hidupnya memiliki kemungkinan berperan dalam terbentuknya sikap (Azwar, 2016; Rusmanto, 2013).

Hasil analisis hubungan antara tingkat pendidikan dengan sikap apoteker terhadap obat generik menunjukkan nilai  $p$  sebesar 0,004, sehingga terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p < 0,05$  (Dahlan, 2013). Nilai koefisien korelasi yang dihasilkan sebesar 0,345, sehingga terdapat hubungan signifikan dengan kekuatan hubungan yang cukup dengan arah hubungan positif, dimana semakin tinggi tingkat pendidikannya maka sikap apoteker terhadap obat generik semakin positif (Ghodang & Hantono, 2020). Hasil ini sesuai dengan penelitian Emiru *et al*, (2019), yang menunjukkan terdapat perbedaan skor rata-rata sikap apoteker terhadap suplemen diet berdasarkan tingkat pendidikannya. Menurut Azwar (2016), pendidikan termasuk faktor pembentuk sikap, dari lembaga pendidikan seseorang akan memperoleh nilai moral dan pemahaman terkait suatu hal yang dapat menentukan kepercayaan dan akhirnya sikapnya. Oleh sebab itu, adanya hubungan antara tingkat pendidikan dengan sikap kemungkinan disebabkan karena perbedaan tingkat kepercayaan terhadap obat generik berdasarkan tingkat pendidikannya. Pada umumnya, seseorang dengan tingkat pendidikan lebih rendah akan cenderung memiliki tingkat ketidakpercayaan yang lebih besar terhadap obat generik (Dunne & Dunne, 2015).

Hasil analisis hubungan antara lama pengalaman berpraktik dengan sikap apoteker terhadap obat generik menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan karena nilai  $p > 0,05$  (Dahlan, 2013). Hasil ini sesuai dengan penelitian Mohammed *et al*, (2020), yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara lama pengalaman berpraktik dengan sikap apoteker terhadap obat generik. Lama pengalaman berpraktik berkaitan dengan banyaknya pengalaman yang dimiliki apoteker. Pengalaman pribadi harus memberikan kesan yang kuat agar menjadi dasar terbentuknya sikap dan akan lebih mudah terbentuk ketika pengalaman terjadi dalam situasi yang melibatkan emosi (Azwar, 2016).

#### **4. Kesimpulan**

Apoteker di apotek wilayah Kabupaten Banyumas, terdapat 59,7% yang memiliki pengetahuan mengenai obat generik dengan kategori baik. Sebanyak 98,5% apoteker di apotek wilayah kabupaten Banyumas memiliki sikap positif terhadap obat generik. Tingkat pendidikan berhubungan dengan sikap apoteker terhadap obat generik, sedangkan jenis kelamin, usia, dan lama pengalaman berpraktik tidak berhubungan dengan sikap. Di sisi lain, baik jenis kelamin, usia, lama pengalaman berpraktik, maupun tingkat pendidikan tidak berhubungan dengan tingkat pengetahuan apoteker terhadap obat generik.



Keterbatasan penelitian ini yaitu terdapat apoteker yang tidak hanya berpraktik di apotek saja melainkan juga memiliki lebih dari satu tempat praktik yang berbeda. Tingkat pengetahuan maupun sikapnya kemungkinan dapat dipengaruhi oleh tempat praktiknya. Sebaran usia responden yang tidak merata, semuanya berada dalam usia produktif kemungkinan dapat berdampak pada hasil penelitian ini. Sebagai upaya peningkatan pengetahuan terhadap obat generik, dapat dilakukan sosialisasi terkait obat generik melalui infografis atau videografis dan peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian eksperimental untuk melihat pengaruh program tersebut terhadap tingkat pengetahuannya.

### Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada PC IAI Kabupaten Banyumas yang telah membantu penelitian ini.

### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

### Daftar Pustaka

- Al Hussaini, M., Alsaffar, N. dan Abdulraheem, A. (2018). Exploring community pharmacists' knowledge, perception and experiences towards branded and generic medicines in Kuwait: Highlighting the role of pharmacist. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 56(1): pp. 109–114.
- Alrasheedy, A. A., Hassali, M. A., Stewart, K., Kong, D. C., Aljadhey, H., Ibrahim, M. I. M. dan Al-Tamimi, S. K. (2014). Patient knowledge, perceptions, and acceptance of generic medicines: a comprehensive review of the current literature. *Patient Intelligence*, 6: pp. 1–29.
- Amiyati, M. dan Sabara, U. T. (2016). Analisis persepan obat generik di apotek X Kabupaten Kuningan periode Januari 2014. *Jurnal Farmaku*, 1(2): pp. 10–21.
- Arikunto, S. (2006). *Prosedur Penelitian: Suatu Pendekatan Praktik*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Awaisu, A., Kheir, N., Ibrahim, M. I. M., El-Hajj, M., Hazi, H., Khudair, N., dan Barazi, R. (2014). Knowledge, attitudes, and practices of community pharmacists on generic medicines in Qatar. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(2): pp. 394–404.
- Azwar, S. (2016). *Sikap Manusia Teori dan Pengukurannya*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Bastin, C. (2019). Persepsi Apoteker terhadap Pelayanan Antibiotika di Apotek Wilayah Kota Yogyakarta Tahun 2019. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Belay, Y. B., Kassa, T. T., Teni, F. S., Dinkashe, F. T., Kassa, A. G. dan Welie, A. G. (2017). Assessment of knowledge, attitude and practice of pharmacy professionals toward generic medicines, Northern Ethiopia, Mekelle : A cross sectional study. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 8: pp. 193–199.
- BPOM. (2005). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia tentang Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta: Kepala BPOM RI.
- BPOM. (2017). *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- BPS. (2018). *Rasio Ketergantungan*. Available from: <https://sirusa.bps.go.id/sirusa/index.php/indikator/1154> [Accessed 9th June 2021].
- Catic, T., Avdagic, L. dan Martinovic, I. (2017). Knowledge and attitudes of physicians and pharmacists towards the use of generic medicines in Bosnia and Herzegovina. *Med Glas (Zenica)*, 14(1): pp. 25–32.

- Dahlan, S. M. (2013). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.
- Depkes R.I. (2009). *Kategori Umur*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dharmawati, I. G. A. A. dan Wirata, I. N. (2016). Hubungan tingkat pendidikan, umur, dan masa kerja dengan tingkat pengetahuan kesehatan gigi dan mulut pada guru penjaskes SD di Kecamatan Tampak Siring Gianyar. *Jurnal Kesehatan Gigi*, 4(1): pp. 1–5.
- Diana, K., Tandah, M. R., dan Basuki, M. (2019). Pelaksanaan Standar Pelayanan Kefarmasian Di Apotek Kota Palu. *Jurnal Ilmiah As-Syifaa*, 11(1): pp. 45–54.
- Dunne, S. S., dan Dunne, C. P. (2015). What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Medicine*, 13(1): pp. 1-27.
- Emiru, Y. K., Belay, Y. B., Bizuneh, G. K. dan Tegegn, H. G. (2019). Community pharmacists' knowledge, attitude, and professional practice behaviors towards dietary supplements: results from multi-center survey in Ethiopia. *Nutrition and Dietary Supplements*, 11: pp. 59–68.
- Ghodang, H. dan Hantono. (2020). *Metode Penelitian Kuantitatif Kosep Dasar & Aplikasi Analisis Regresi dan Jalur dengan SPSS*. Medan: PT. Penerbit Mitra Grup.
- Hassali, M. A., Alrasheedy, A. A., McLachlan, A., Nguyen, T. A., AL-Tamimi, S. K., Ibrahim, M. I. M. dan Aljadhey, H. (2014). The experiences of implementing generic medicine policy in eight countries: a review and recommendations for a successful promotion of generic medicine use. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22: pp. 491–503. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.017>
- Jamshed, S. Q., Hassali, M. A., Ibrahim, M. I. M., Shafie, A. A. dan Babar, Z. (2010). Knowledge, perception and attitude of community pharmacists towards generic medicines in Karachi, Pakistan: a qualitative insight. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9(4): pp. 409–415.
- Kemenkes R.I. (2010). *Permenkes nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kristina, S. A., Wulandari, G. P., Putri, M. F. dan Khairunnisa, F. F. (2020). Exploring pharmacists' perception and attitudes toward generic medicines in Indonesia. *International Medical Journal*, 25(04): pp. 2027–2034.
- Latifah, E., Pribadi, P., dan Yuliasuti, F. (2016). Pelayanan Kefarmasian Di Apotek. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, II(1): pp. 11–18.
- Lisnawati, D., Wijayanti, A., dan Puspitasari, A. (2016). 'Tingkat Pengetahuan dan Persepsi Bahaya Kosmetika yang Mengandung Bahan Pemutih di SMK Negeri 4 Yogyakarta', *Media Farmasi*, 13(1), pp. 122-134.
- Maly, J., Dosedel, M., Kubena, A. dan VLCEK, J. (2013). Analysis of pharmacists' opinions, attitudes and experiences with generic drugs and generic substitution in the Czech Republic. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 70(5): pp. 923–931.
- Meuthia, C. (2019). Pengetahuan Masyarakat di Kecamatan Percut Sei Tuan terhadap Obat Generik dan Obat Merek Dagang. *Skripsi*. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Mohammed, A. S., Woldekidan, N. A. dan Mohammed, F. A. (2020). Knowledge, attitude, and practice of pharmacy professionals on generic medicines in Eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *PLoS ONE*, 15(7): pp. 1–12.
- Morison, F., Untari, E. K. dan Fajriaty, I. (2015). Analisis tingkat pengetahuan dan persepsi masyarakat Kota Singkawang terhadap obat generik. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 4(1): pp. 39–48.
- Muti, A. F. dan Octavia, N. (2018). Kajian penggunaan obat berdasarkan indikator peresepan WHO dan *prescribing errors* di Apotek Naura Medika, Depok. *Sainstech Farma*, 11(1): pp. 25–30.

- Pamuji, A. (2017). Faktor Pengetahuan, Sikap, dan Perilaku yang Mempengaruhi Konsumen dalam Memilih Obat Generik dan Obat Bermerek dalam Swamedikasi di Kabupaten Banyumas. *Skripsi*. Purwokerto: Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Prasad M., A. Chakraborty, dan N. Deep. (2019). Knowledge, Attitude, and Practice of Generic Drugs among Doctors in a Tertiary Care Hospital. *Innovare Journal of Medical Sciences*, 7(4), pp. 1-3.
- Pratiwi, H., Mustikaningtias, I., Widyartika, F. R., Setiawan, D., Nasrudin, K., dan Julietta, L. (2020). Analisis Persepsi Masyarakat terhadap Peran Apoteker pada Layanan Kefarmasian di Apotek Kecamatan Sokaraja, Baturraden, Sumbang, dan Kedungbanteng. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 5(1): 33-48. DOI: 10.20961/jpscr.v5i1.39273
- Presiden R.I. (2009). *Peraturan pemerintah Republik Indonesia nomor 51 tentang Pekerjaan Kefarmasian*. Jakarta: Presiden Republik Indonesia.
- Rusmanto. (2013). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Sikap Dan Perilaku Masyarakat Terhadap Kepatuhan Minum Obat Anti Filaria Di Rw II Kelurahan Pondok Aren. *Skripsi*. Jakarta: Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Shraim, N. Y., Al Taha, T. A., Qawasmeh, R. F., Jarrar, H. N., Shtaya, M. A. N., Shayeb, L. A. dan Sweileh, W. M. (2017). Knowledge, attitudes and practices of community pharmacists on generic medicines in Palestine: a cross-sectional study. *BMC Health Services Research*, 17(847): pp. 1–9.
- Sugiyono. (2018). *Metode Penelitian Manajemen*. Bandung: Alfabeta cv.
- Wahyuni, K. I., Permatasari, N. E., Fickri, D. Z., dan Amarullah, A. (2020). Evaluasi Pelayanan Swamedikasi Di Apotek Wilayah Sidoarjo. *Jurnal Pharmascience*, 7(1)
- Wajid, S., Al-arifi, M. N., Al Nomay, H. A., Al Mousa, Y. N. dan Babelghaith, S. D. (2015). Knowledge and perception of community pharmacists' towards generic medicines in Saudi Arabia. *Biomedical Research*, 26(4): pp. 800–806.
- Wawan, A. dan Dewi, M. (2019). *Teori dan Pengukuran Pengetahuan, Sikap, dan Perilaku Manusia*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Yanti, D. F. D. dan Marini. (2019). Profil Persepan Obat Generik di Apotek X Kabupaten Indramayu Periode Januari-Maret Tahun 2019. *JFARMAKU*, 4(1): 14-20.
- Yeni, P. S. I. (2015). Faktor-faktor yang berhubungan dengan pengetahuan penggunaan obat generik pada masyarakat di wilayah kerja Puskesmas Padang Panyang Kabupaten Nagan Raya tahun 2015. *Skripsi*. Alue Peunyareng: Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Teuku Umar.



## ***Mitragyna speciosa*: Opioid Addiction Treatment and Risk of Use**

**Azka Muhammad Rusydan<sup>1</sup>, Endang Lukitaningsih<sup>1\*</sup> and Nanang Fakhrudin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Sleman, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

\*email correspondence: [lukitaningsih\\_end@ugm.ac.id](mailto:lukitaningsih_end@ugm.ac.id)

*Received 04 May 2021, Accepted 30 May 2022, Published 15 July 2022*

---

**Abstract:** Kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.) is a plant that originated from the rainforest in Southeast Asia, mainly grows in Thailand, Malaysia, and Indonesia. Kratom has been used traditionally as an herbal remedy for the treatment of various illnesses. Kratom gained notoriety due to its potential as an analgesic, opiate withdrawal treatment, anxiolytic, antidepressant, and antidiabetic with an unclear risk of addiction and toxicity fueled by a false sense of security due to its identity as a member of the coffee family. This article is a narrative review on kratom to highlight its pharmacological and toxicological properties, and the analytical method of Kratom, especially its potential as an opioid withdrawal therapy and its risk of abuse.

**Keywords:** kratom; kratom addiction; kratom toxicity; *Mitragyna speciosa*; mitragynine; 7-hydroxymitragynine

---

### **1. Introduction**

*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil., commonly known as Kratom, ketum, or pudik is a species endogenous in Southeast Asia (Rech *et al.*, 2015). Kratom has been used traditionally for various treatments, mainly for reducing fatigue, diarrhea, cough, chronic pain, and opium withdrawal. It can be chewed, smoked, swallowed as pills, or drunk by brewing (Ratsch, 2005).

Nowadays, with the widespread use of the internet, Kratom has become famous and exported to western countries as a treatment for chronic pain or self-medication for opium withdrawal. Sadly, this is also followed by abuse of Kratom, gaining notoriety as a recreational substance due to its opioid activity (Cinosi *et al.*, 2015; Prozialeck *et al.*, 2012; Raffa, 2014). Helped by a false sense of security due to the perception of “safe” and “natural” remedies, toxicity and death cases related to kratom are increasing year by year (Corkery *et al.*, 2019). This leads to restriction and illegalization of Kratom in various countries (EMCDDA, 2012; Great Britain, 2016; Departement of Health, 2017). However, changes in its legal status have occurred in Thailand, Malaysia, and Indonesia (Yusof, 2019; Menteri Pertanian Republik Indonesia, 2020; Sattaburuth & Wannapiroon, 2021). Whether to be classified as a supplement or drug of abuse, kratom analysis demand is rising. Thus, a selective and sensitive method is needed to detect kratom within the sample whether using plant material and preparation for

sample identification or biological samples like urine and plasma for medical and forensic purposes.

Kratom's unique phytochemical composition made it have the potential to be used as both treatments for addiction and substance abuse. These properties made the judgment of kratom's legal status difficult. A better understanding of Kratom is needed to clarify the controversies regarding the risks and benefits of Kratom. Is Kratom a safe substance? What are the risks of Kratom consumption? And how do we detect Kratom and its metabolites? This review is trying to shed light on these questions. We include the botany and history of kratom, its components, pharmacology and toxicology, and analytical method development of Kratom and its products to offer a comprehensive insight regarding Kratom.

## 2. The Botany of Kratom

Kratom or Ketum or Purik, also known as *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. is an evergreen tree that originated from the Southeast Asia rainforest, mainly growing in Thailand, Malaysia, Indonesia, and other surrounding countries (Rech *et al.*, 2015). The plant is part of the Rubiaceae (coffee) family, mainly grows in a tropical and subtropical climate. Rubiaceae family is very diverse ranging from small herbs and vines to huge trees, with over 13,000 species. Some common traits of this family are opposite or whorled simple leaves, and interpetiolar stipules. The genus *Mitragyna* belongs to the Naucleaeae tribe of the Cinchonoideae subfamily, which is characterized by congested inflorescence heads, flowers with fused ovaries, and indehiscent multiple fruits (Razafimandimbison & Bremer, 2001).

The species first described by the Dutch botanist, Pieter Willem Korthals, later transferred the species to another genus, *Stephegyne*. Other authors also transferred and renamed the species *Nauclea korthalsii* (Steudel, 1841), *Nauclea luzoniensis* (Blanco, 1845), *Nauclea speciosa* (Miquel 1856). In his revision of the tribe Naucleaeae, Haviland (1897) transferred the species back into the genus *Mitragyna* and set the currently accepted species name as *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. The genus *Mitragyna* are trees or shrubs with opposite leaves and keel-shaped stipules, sessile flowers, and heads are located at the end of side shoots (Raffa, 2014). Kratom tree could grow up to 25 m tall, and averaged around 3-4 m, with stem diameter up to 1 m. Kratom usually has a straight trunk with smooth and greyish outer bark, with elliptic leaves ranging around 14-20 cm long and 7-12 cm wide. Typically, the leaves bear 12-15 pairs of veins (Chua & Schmelzer, 2001).

Kratom is commonly grown and distributed in the Malesian floristic region, a phytogeographical region including the Malay Archipelago, New Guinea, and the Bismarck Archipelago which is based on shared flora distribution (Wikramanayake *et al.*, 2002). In

Indonesia, Kratom can be found in South Kalimantan, Indonesia. Kratom is described as flood-tolerant and as pioneer species along abandoned river channels. This trait means Kratom can be utilized for ecological restoration in flood-prone areas (Nilus, 2011).

### 3. Kratom Use in Society

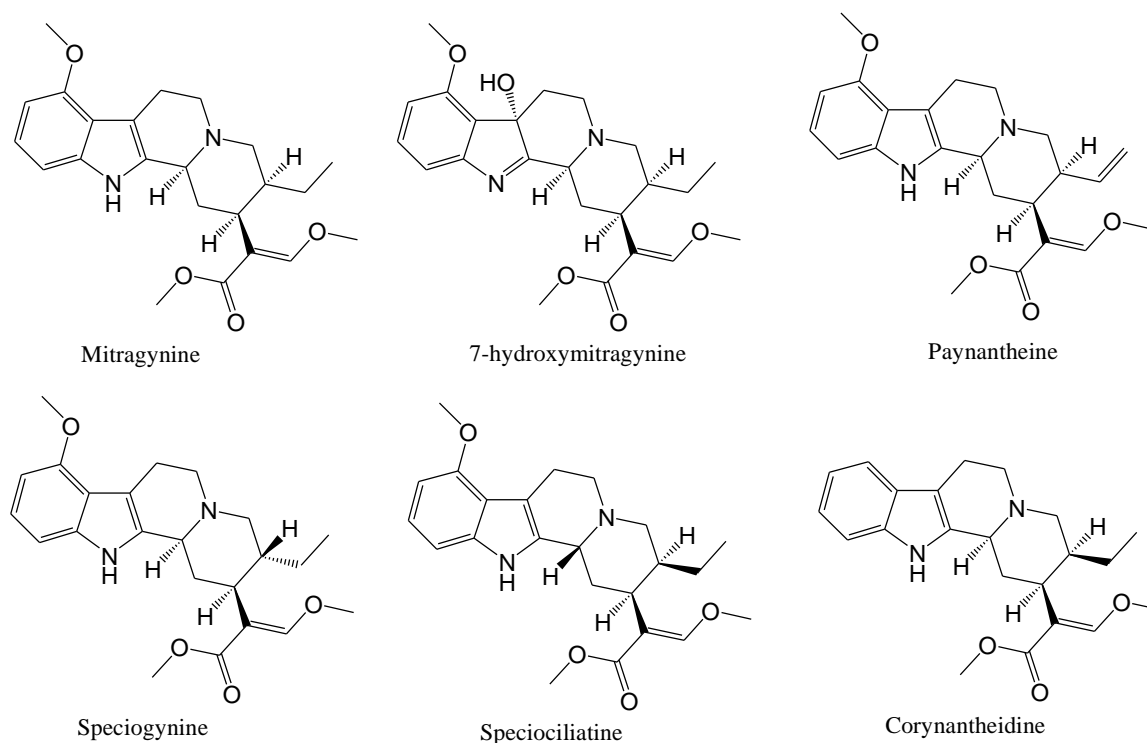
Kratom leaves have been used as traditional medicines in the various region in Southeast Asia (Assanangkornchai *et al.*, 2007). The leaves can be chewed, smoked, made into pills, or brewed with hot water and served as tea (Ratsch, 2005). The leaves have been applied directly to wounds as a local anesthetic, and antihelminth. The leaves extracts are used to treat coughs, colds, diarrhea, diabetes, hypertension, malaria, general weakness, musculoskeletal pain, and opium substitute, as well as to increase stamina and sexual prowess (Suwanlert, 1975; Chua and Schmelzer, 2001; Assanangkornchai *et al.*, 2007; Tanguay, 2011; Ahmad & Aziz, 2012; Neng *et al.*, 2015; Papsun *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2019a). Due to its stimulant effect, Kratom is often consumed by local laborers to increase the work rate and reduce fatigue (Cinosi *et al.*, 2015).

In modern society, Kratom has gained widespread usage in various countries. In Thailand and Malaysia, Kratom is one of the most commonly used recreational drugs due to its availability, the long tradition of usage, and perceived safety of use even though its dependence has been known and documented. The emergence of Kratom in Europe and the United States occurs around the 1980s and 1990s (Veltri & Grundmann, 2019). Nowadays the use, distribution, and formulation of Kratom have become available through the Internet and are known as analgesics among chronic pain individuals. Today Kratom became known as legal doping to increase athlete performance and also as a “legal” high substance and alternative to traditional opioids (Prozialeck *et al.*, 2012; Raffa, 2014; Cinosi *et al.*, 2015; Yusof, 2019).

Common motive for kratom consumption are either coping ( $t_{87.09} = 3.544$ ,  $p < 0.001$ ) and enhancement ( $t_{114} = 2.180$ ,  $p = 0.03$ ), with higher coping score correlate with higher daily dose of kratom consumption (Singh *et al.*, 2019b). Some reasons included in these criteria are chronic pain, self-medication, opiate addiction, anxiety, and stress. Improving sexual performance also became one of the main enhancement motivations, with 85% (79/92) reporting improvement in sexual performance (Singh *et al.*, 2019a). With the increasing popularity of Kratom, case of toxicity and deaths related to Kratom use also increased. The first known death occurred in 2008, and has been increasing ever since. From 156 deaths associated with Kratom, 27 deaths are where mitragynine was the sole drug implicated. Demographics of the victims are 80% male aged 17-64 years old (Corkery *et al.*, 2019). During 18 months in 2016-2017, 152 deaths have been related to Kratom overdose in the United States (Olsen, 2019).

#### 4. Physicochemical Profile of *Mitragyna speciosa*

The study about kratom physicochemical properties has been done for more than 100 years. Since then, more than 70 individual alkaloids have been described along with a plethora of other secondary metabolites (Brown *et al.*, 2017). The total alkaloid content in the leaves is around 0.5% to 1.5%. Mitragynine, the major alkaloid of Kratom is thought to be responsible for its opioid activity. Depending on its maturity state and environment, the mitragynine content can vary greatly from 12% to 66% of the total alkaloids content (Takayama, 2004; León *et al.*, 2009; Brown *et al.*, 2017). Commercial products labeled as kratom also show dramatic variation (Figure 1) (Kikura-Hanajiri *et al.*, 2009; Mudge & Brown, 2016).



**Figure 1.** Structure of Mitragynine, the major alkaloid compound of Kratom, and its derivatives.

Mitragynine is not the only major compound found in Kratom. Other prominent compounds found are mitragynine analogs: 7-hydroxymitragynine (7-HMG), speciogynine, paynantheine, and speciociliatine. A recent study shows that even though mitragynine is the more abundant substance, 7-hydroxymitragynine, which comprises around 2% of the total alkaloid content, is significantly more active, even superior to morphine. These alkaloids can be extracted from either methanolic extract or ethyl acetate extract, although the exact composition of the extract may vary (Kapp *et al.*, 2011; Hassan *et al.*, 2013).

Mitragynine is an indole alkaloid with 398.503 g/mol molecular weight, a weak base ( $pK_a = 8.11 \pm 0.11$ ), with LogP values of 1.70, LogD (pH 4) values of 0.78, and unstable at acidic environment. Mitragynine is not a substrate for P-glycoprotein and is permeated through the membrane by diffusion (Ramanathan *et al.*, 2015; Ya *et al.*, 2019).

Additional classes of secondary metabolite have been found and isolated in Kratom, including triterpenoids, flavonoids, and polyphenols. Ursolic acid and oleanolic acid were able to be isolated from root cultures of Kratom infected with *Agrobacterium rhizogenes* (Phongprueksapattana *et al.*, 2008). Flavonoid compounds such as apigenin and its flavonol derivatives such as quercetin have been isolated, including their respective glycosides. As for phenolic compounds, chlorogenic acid and caffeic acid were able to be isolated (Raffa, 2014).

## 5. Pharmacology and Toxicology of Kratom

### 5.1. Pharmacology of kratom

The pharmacology and toxicology of Kratom and its isolates have been discussed and reviewed extensively. Kratom effects are dose-dependent, where a small dose will induce a stimulant effect, while a higher dose will produce sedation and opioid effect (Jessica *et al.*, 2011). The analgesic and opiate effect of Kratom has been associated with two alkaloid substances, mitragynine, and 7-hydroxymitragynine. The compounds aren't considered opioids by their organic structure, but due to their mechanism of action and their pharmacology effect. The two compounds are  $\mu$ -opioid receptor agonists, with 7-HMG, the most potent opioid compound present showing a 13-fold higher opioid effect over morphine. The opioid effect on both the central nervous system and systemic effect can be inhibited by an opioid antagonist (Zaremba *et al.*, 1974; Takayama *et al.*, 2002; Matsumoto *et al.*, 2004; Oberbarnscheidt & Miller, 2019). A study on the structure-activity relationship of mitragynine in tandem with in vitro radioligand binding assays and in vivo studies of mice also support this, with the addition that the negative and addictive effects are calculated to be less intense than morphine (Váradi *et al.*, 2016).

Animal studies on kratom alkaloids in regards to psychological effects show that kratom can affect locomotor activity in a dose-dependent manner. Low dose (1mg/kg) shows an increase in locomotor activity (Apryani *et al.*, 2010; Chittrakarn *et al.*, 2010), while a higher dose (>5mg/kg) will reduce locomotor activity (Idayu *et al.*, 2011; Harun *et al.*, 2015), while dose ranging from 10-30 mg/kg produce an antidepressant effect without a noticeable change in locomotor activity from lower dose (Farah Idayu *et al.*, 2011). Acute administration of mitragynine (10-40mg/kg) produce anxiolytic effects (Macko *et al.*, 1972; Hazim *et al.*, 2014).

Studies on Kratom also show calcium channel blocking and potassium channel modulation effect, inhibiting neurotransmitter release in vas deferens, resulting in vasodilatation, anti-arrhythmic, and anti-hypertensive effects (Tohda *et al.*, 1997; Zhou & Zhou, 2010). Agonist activity on alpha-2 receptor also observed from Kratom. This activity is responsible for the opioid withdrawal syndrome mitigation effect of Kratom. Meanwhile, the



stimulant and anti-depressive effects are due to the 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist activity of Kratom (Kumarnsit *et al.*, 2007; Raini, 2017). Studies on the effects of mitragynine and kratom extract show that Kratom has a muscle relaxant effect, dose-dependent antidiarrheal effect, immunosuppressant, appetite suppressant, and upregulation of glucose transporter protein, making it a possible candidate as anti-diabetic medication (Macko *et al.*, 1972; Chittrakarn *et al.*, 2008, 2010; Purintrapiban *et al.*, 2011).

Kratom, as discussed before, has opioid properties, thus might bear the risk of addiction. Suwanlert (1975) also reported that chronic use of Kratom can trigger withdrawal symptoms in its user. Physiological withdrawal symptoms encountered include headache, nausea, vomiting, fever, decreased appetite, tremor, muscle spasms and pain, sleeping difficulty, watery eyes/nose, hot flashes, and diarrhea. Psychological symptoms commonly reported are nervousness, sadness, restlessness, anger, tension, and depressed mood. It is to be noted that no suicidal ideation emerges, even after prolonged periods of usage (Singh *et al.*, 2014). The dependence of Kratom can be treated by dihydrocodeine and lofexidine (McWhirter & Morris, 2010), and buprenorphine-naloxone (Buresh, 2018; Schmuhl *et al.*, 2020). However, a study conducted by Hemby *et al.*, (2019) suggests that mitragynine has no potential for abuse, and can be of use to treat opioid addiction. However, 7-HMG should be considered a high abuse potential and could increase opiates intakes.

## 5.2. Toxicology of kratom

The toxicology of Kratom has been studied and discussed extensively. While common side effects from kratom tea ingestion like dry mouth, constipation, nausea, sleep disorder, and diuretic (Suwanlert, 1975; Cinosi *et al.*, 2015) can seem harmless, a more extensive study can give us valuable information on the toxicological properties of Kratom.

Cases reporting jaundice and intrahepatic cholestasis occurrence following a massive dose of kratom powder usage (14-21 g) for 14 days, suggesting Kratom hepatotoxicity (Kapp *et al.*, 2011). This diagnosis of Kratom-induced hepatotoxicity was made based on the exclusion of all other hepatotoxicity agents. Jaundice was also reported in other cases with total bilirubin up to 33.7 mg/dL, and alkaline phosphatase up to 790 units/L. Normalization of bilirubin and alkaline phosphatase happened around 2 months after cessation, albeit the decrease can be observed in 2 to 7 days (Dorman *et al.*, 2015; Tayabali *et al.*, 2018; Osborne *et al.*, 2019; Antony & Lee, 2019). The symptoms of liver injury are known to be resolved with N-Acetylcysteine administration, the mechanism is still unknown (Mousa *et al.*, 2018). Another study also showed in vitro GST inhibiting effect of kratom that might suggest that Kratom may burden the liver to some extent, however in vivo study with rats is contradictory, albeit inconclusive (Azizi

*et al.*, 2010). This discrepancy might occur due to CYP450 inhibition properties of mitragynine that activate alternative liver detoxification (GST) pathway, causing glutathione overconsumption that leads to its depletion. This mechanism is similar to NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) toxicity and, to some extent, rationalizes the effect of N-Acetylcysteine on kratom induced liver injury and suggest potential interaction with certain drugs when administered concomitantly (Kong *et al.*, 2011; Hanapi *et al.*, 2013; Mousa *et al.*, 2018).

The neurotoxicity of kratom is also discussed due to its opioid effects. Case of status epilepticus and a case of seizure followed by coma after kratom ingestion have been published (Nelsen *et al.*, 2010; Oberbarnscheidt & Miller, 2019). Another case also suggests that kratom can cause posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with elevated blood pressure. Supportive care and lowering blood pressure by nicardipine administration can be done to improve the patient's condition (Castillo *et al.*, 2017; Alsarraf *et al.*, 2019). Both acute and chronic exposure to kratom is known to be neurotoxic in both in vitro and in vivo studies using zebrafish. This neurotoxicity can be prevented or reversed by Naloxone administration (Oberbarnscheidt & Miller, 2019; Ramli *et al.*, 2019). This indicates that kratom may have pro-convulsant activity although the mechanism is still unknown, some suggested that the mechanism may be similar to that of tramadol (Nelsen *et al.*, 2010; Alsarraf *et al.*, 2019).

The first scientific evidence of kratom cardiotoxicity is published by Lu *et al.*, (2014). The studies found that mitragynine and its analogs can exhibit significant IKr suppression in hERG-HEK cells in low concentration (IC<sub>50</sub> 0.91-2.47  $\mu$ M) and induce arrhythmia. Case reports of supposedly kratom cardiotoxicity have been reported following cases of cardiorespiratory arrest following ingestion of kratom. Aggarwal *et al.*, (2018) postulate that some of the compounds in kratom are had cardiotoxic or calcium channel blocking properties. Two cases of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) following kratom and alcohol ingestion have been reported. Both cases developed into hypoxemic respiratory failure (Chittrakarn *et al.*, 2010; Pathak *et al.*, 2014).

Ingestion of kratom during pregnancy is known to induce neonatal abstinence syndrome (NAS) that manifests after 24 hours - 2 days postpartum, exhibited the classic symptoms of opioid withdrawal such as sneezing, jitteriness, excessive suck, and facial excoriation. The newborn patients are then transferred into NICU and treated with Morphine (Mackay & Abrahams, 2018; Davidson *et al.*, 2019) or, in case of inadequacy, Clonidine (Eldridge *et al.*, 2018).

## 6. Analytical Method

Attempts at Kratom analysis and its metabolite substances have been done. A few of the analysis method developed is shown in Table 1. Liquid chromatography (HPLC and UPLC) coupled with mass spectrometer detector seem to be the preferred method for identifying and analyzing kratom. This most likely happened due to HPLC as a mature technology and accessibility, and also mass spectrometer sensitivity. Other novel methods are also studied, namely DART-MS and ELISA. DART-MS method to directly analyze plant material is developed by (Lesiak *et al.*, 2014), in which part of plant material is analyzed directly by suspending it between the ion source and mass spectrometer inlet. Lee *et al.*, (2020) developed mitragynine detection using ELISA with a polyclonal antibody. Based on the previous iteration using a monoclonal antibody, polyclonal antibody offers the ability to detect multiple epitopes, thus providing more robust and greater sensitivity for detection. Unfortunately, kratom identification is not a standard practice in most hospitals, resulting in a scarcity of kratom toxicity data.

## 7. Legal Status

Due to the opioid activity and increased use of Kratom, the plant is deemed illegal in some countries. In 1979, the Thai government placed Kratom under Schedule 5 of the Thai Narcotics Act, thus deemed it illegal to buy, sell, import, or possess it. The law also makes planting trees illegal and requires cutting down existing ones. However, in January 2021, the Thailand parliament voted to pass an amendment bill to remove kratom from the narcotics list. In Malaysia, the use was permitted until 2003, when it was placed under The Poison Act making selling and possession of *M. speciosa* leaves or its preparations an offense. As of September 2019, the Malaysian government is considering amending the act so that planting Kratom requires permission (Vicknasingam *et al.*, 2010; Yusof, 2019; Sattaburuth & Wannapiroon, 2021). In Indonesia, Kratom is legally cultivated and exported on large scale to Asia, North America, and Europe. However, in 2008 it was banned for use in processed food and later in 2016 restricted for sale as traditional medicine and expected to be deemed illegal in 2022 by Indonesia FDA (Tanguay, 2011; Hassan *et al.*, 2013; Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2016; Rokib, 2019; Andilala, 2019). However, in February 2020 Indonesia's Ministry of Agriculture enlisted Kratom under medicinal plants classification, making its legal status in limbo (Menteri Pertanian Republik Indonesia, 2020).

Kratom or its component legal status is varied greatly between countries. The drug is controlled in Denmark, Latvia, Poland, and Sweden. It is prohibited to sell in the UK under the Psychoactive Substance Act 2016. Meanwhile in the US and Germany kratom or its substance

are currently not controlled substances but under surveillance (Chittrakarn *et al.*, 2012; EMCDDA, 2012; Great Britain, 2016; Departement of Health, 2017; Raini, 2017; Food and Drug Administration, 2018). The FDA has issued a statement that *M. speciosa* products remain unapproved either as a dietary supplement or drug and deemed illegal for interstate commerce. The FDA also encourages importers and all companies involved in *M. sp* The species first described by the Dutch botanist, Pieter Willem Korthals, later transferred the species to another genus, *Stephegyne*. Other authors also transferred and renamed the species *Nauclea korthalsii* (Steudel 1841), *Nauclea luzoniensis* (Blanco 1845), *Nauclea speciosa* (Miquel 1856). In his revision of the tribe Naucleae, Haviland (1897) transferred the species back into the genus *Mitragyna* and set the currently accepted species name as *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. *eciosa* product commerce to remove their products from the market. Meanwhile, the Drug Enforcement Administration (DEA) has placed Kratom on the Drugs and Chemicals of Concern list, which suggests that the agency may eventually try to ban it in the US once sufficient evidence is acquired (Veltri & Grundmann, 2019).

## 8. Discussion and Conclusion

Kratom has always been used as a remedy in various parts of southeast Asia, and with the advancement of technology, it can be procured quite easily around the globe (Ratsch, 2005; Cinosi *et al.*, 2015). Its unique phytochemical composition and potential as both treatments for addiction and substance of abuse made kratom legal status, not a black-and-white situation. With the interest in kratom growing, and easier for the public to purchase, more study about kratom is conducted for a better understanding of the benefits and risks that can be obtained from it.

Addiction is one of the main concerns of Kratom use in society, which can lead to many undesired adverse effects to occurs. While mitragynine, the main alkaloids of Kratom, have no potential for abuse (Hemby *et al.*, 2019) a small portion of 7-HMG could overturn that as it has 13-fold higher potency than morphine, and 46-fold higher potency than mitragynine (Matsumoto *et al.*, 2004). This means that removing or preventing 7-HMG formation could be key to overcoming the abuse potential of Kratom consumption. Changes in the growth environment can be used to engineer the alkaloid formation to desired results, where mitraphylline appears to become the major alkaloid compound in Kratom grown on USA soil (León *et al.*, 2009).

**Table 1.** Kratom analytical method developed for various sample matrixes

Sample	Method	Author
<b>Plant Extract and Product</b>	GC-FID: HP-5 capillary column (30 m × 0.25 mm id, 0.25 μm). Starting temperature 200oC for 2 minutes, 10oC/min up to 300oC, hold for 20 minutes. Injector and detector temperature 280oC. GC-MS: DB-5 capillary column (30 m × 0.25 mm id, 0.1 μm). Starting temperature 200oC for 2 minutes, 10oC/min up to 300oC, hold for 20 minutes. Injector and detector temperature 280 oC.	(Chan et al., 2005)
<b>Plant Extract</b>	LC-ESI-MS: LC: C18 (2 x 150 mm x 5 μm) at 40°C. Mobile phase: gradient of 10 mM ammonium formate, pH 3.5/methanol at 0.3 ml/min. Wavelength: 190-400 nm. MS: Nitrogen gas 13 l/min at 330°C; nebulizer gauge pressure, 345 kPa; vaporizer temperature, 350°C; capillary voltage, 3500 V; fragmentation voltage, 100 V. Spectra mass range 100–600 m/z.	(Kikura-Hanajiri et al., 2009)
<b>Plant Extract</b>	TLC: Silica gel plates 60 F254 with hexane/ethylacetate/25% ammonia solution (30:15:1 v/v/v) as mobile phase. HPLC: Luna C18(2) 250 x 4.6 mm, 5 μm. Mobile phase: Acetonitrile/0.01% ammonia solution (7:3 v/v), pH 10.3, flow rate 1ml/min.	(Kowalczyk et al., 2013)
<b>Plant Extract</b>	GC/MS: DB-5 capillary column (30 m × 0.25 mm id, 0.25 μm). Starting temperature 200 oC for 2 minutes, 10 oC /min up to 325 oC, hold for 20 minutes. Inlet temperature 25 oC. Full scan spectra at 397 m/z. UPLC/PDA: C18 (100 x 2.1 mm, 1.7 μm). Mobile phase: gradient of 0.1% aqueous formic acid/acetonitrile for 0.5 mL/min. PDA wavelength: 254 nm. LC-MS/MS: C18 (100 x 2.1 mm x 3.5 μm). Mobile phase: gradient of 0.1% aqueous formic acid/acetonitrile for 0.3 mL/min. PDA wavelength: 254 nm. sheath gas (N2, 50 arbitrary units); auxiliary gas (N2, 5 arbitrary units); capillary temperature, 300 oC; spray voltage 3.5kV.	(Casey et al., 2015)
<b>Plant extract</b>	DART-MS: Parameters: 350 oC gas heater temperature; ring lens voltage, 5 V; orifice 1 voltage, 20 V; orifice 2 voltage, 5 V; and ion guide voltage 600 V. Spectra mass detection above 60 m/z	(Fowble & Musah, 2019)
<b>Plant material</b>	DART-MS: Parameters: 250 V grid voltage; 350 oC gas heater temperature; ring lens voltage, 5 V; orifice 1 voltage, 20 V; orifice 2 voltage, 5 V; and peak voltage 600 V. Spectra mass range: 50–800 m/z at 1 spectrum per second.	(Lesiak et al., 2014)
<b>Isolate</b>	UHPLC-MS-DAD: C8 (2.1 x 100 mm, 1.8 μm). Temperature: 30oC. Mobile phase: gradient of Acetonitrile/water (ammonium acetate pH 7.7), 0.3 ml/min. DAD wavelength: 220 and 254 nm. Spectra mass range: 100–800 Da. SFC-DAD: Agilent Rx-Sil column (2.1x50 mm, 1.8 μm). 180 bar back pressure, 0.5 mL/min flow rate at 25 oC. Eluent: gradient of CO2/10 mM ammonium acetate in Methanol. GC-MS: Column: 5% phenyl methyl polysiloxane (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm) 1 mL/min flow rate,	(Wang et al., 2014)

Sample	Method	Author
	25:1 split ratio. Starting temperature 220 oC at 8 oC /min up to 300 oC. Spectra mass range: 35–550 Da.	
<b>Product</b>	HPLC: C8 (150 x 4.6 mm x 5 µm) at 35 oC. Mobile phase: is oC ratic methanol/water (80:20) at 0.5 mL/min. Wavelength: 221 and 291 nm.	(Chittrakarn et al., 2012)
<b>Human urine</b>	HPLC-MS/MS: Silica (50 x 3 mm x 3 µm) at 40 oC. Mobile phase: gradient of 5 mM ammonium acetate/methanol at 0.25 mL/min.	(Lu et al., 2009)
<b>Human urine</b>	LC-MS/MS: C18 (100 mm x 2.1 mm x 5 µm) at 28 oC. Mobile phase: gradient of water/acetonitrile/0.1% (v/v) formic acid in methanol at 0.2 mL/min. Sheath gas (nitrogen) pressure: 30 a.u.; auxillary gas (nitrogen) pressure: 20 a.u.; collision gas (argon) pressure: 1.5 mTorr; capillary temperature: 350 oC; spray voltage: 5000 V; ion source: positive ESI mode. MS acquisition time: 2.5 min; scan width: 0.01 m/z; scan time: 0.06 s; peak width Q1 and Q3: 0.7 FWHM	(Arndt et al., 2011)
<b>Human urine</b>	UPLC-MS/MS: T3 (2.1 x 50 mm x 1.8 µm) at 50 oC. Mobile phase: gradient of 0.1% formic acid in 10mM ammonium acetate/acetonitrile at 0.5 mL/min. Spectra mass range: 90–600 Da. LC-MS/MS: C18 (2.1 x 100 mm x 5 µm) at 50 oC. Mobile phase: gradient of 0.1% formic acid in 10mM ammonium acetate/acetonitrile at 0.5 mL/min. curtain gas, 38 psi; ion spray, 3800 V; temperature, 5008C; gas 1 and 2, both 63; declustering potential, 60 V; entrance potential, 10 V; exit potential, 19 V.	(Le et al., 2012)
<b>Human urine</b>	LC-MS/MS: phenyl-hexyl (100 mm x 2.1 mm x 2.6 µm) at 40 oC. Mobile phase: gradient of 0.1% formic acid in water/acetonitrile at 0.4 mL/min. Ion spray voltage 2500 V, temperature 600 oC.	(Fu et al., 2015)
<b>Human urine</b>	HPLC-DAD: C18 (150 mm x 2.1 mm x 5 µm). Mobile phase: gradient of methanol/0.1% H3PO4 at 0.5 mL/min. Wavelength: 222 nm.	(Neng et al., 2015)
<b>Human urine</b>	ELISA: HRP-MG and immunogen MG-cBSA were incubated for 1 h and washed. Color reaction: 150 µL TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) added and incubated for 30 min. 50 µL 2N HCl was added to stop the reaction. Wavelength: 450 nm.	(Lee et al., 2020)
<b>Human hair</b>	LC-MS/MS: C18 (50 x 2.1 mm x 2.6 µm). Mobile phase: gradient of 10mM ammonium formate buffer pH 3.4/methanol at 0.5 mL/min. Probe temperature (TEM) of 550 oC, curtain gas (CUR) of 30 psi, a nebulizer gas (GS1) of 45 psi, a nebulizer current (NC) of 3 V, and an ion spray voltage (IS) of 5500 V. The entrance potential (EP) and collision cell exit potential (CXP) was set to 10 V and 42 V.	(Meier et al., 2020)
<b>Plasma</b>	HPLC: C8 (150 mm x 4.6mm x 5µm). Mobile phase: Acetonitrile/50 mM ammonium acetate pH 5 (50:50) at 1mL/min. Wavelength: 223 nm.	(Parthasarathy et al., 2010)

Method to exempt 7-HMG from kratom or its product could prove to be beneficial as the risk of addiction can be minimized, thus preventing overconsumption and upscaling dose that common on kratom addiction that could lead to various toxicity such as hepatotoxicity (Dorman *et al.*, 2015), neurotoxicity (Ramli *et al.*, 2019), neonatal abstinence syndrome (Eldridge *et al.*, 2018) and even death. With the increasing popularity and easier procurement of kratom, the increasing number of deaths attributed to kratom year by year (Corkery *et al.*, 2019) seems inevitable. Thus, a better understanding of the toxicity mechanism and treatment of kratom became more valuable in short term. Even though morphine (Eldridge *et al.*, 2018), naloxone (Ramli *et al.*, 2019), and acetylcysteine (Mousa *et al.*, 2018) can be used as a treatment for kratom toxicity, it is symptomatic by nature and can lead to unknown risk due to poor understanding. Thus, further research is needed.

Case report of kratom toxicity is scarce as physicians are not yet aware of Kratom risk, and analysis of Kratom compounds in biological samples from inpatients is not yet a standard practice in many hospitals. That makes the diagnosis of kratom toxicity or death rely on the history of the patients. This leads to many cases related to kratom toxicity or deaths might be overlooked. Analysis with HPLC system is easy to adapt, and with readily available solvents like methanol, acetonitrile, and water, adapting these methods should prove beneficial.

In summary, Kratom's legal status and confusion are related to 7-HMG as the most potent opioid compounds present that bear risk of abuse. While Kratom can be cultivated and developed as opioid addiction treatment, the presence of 7-HMG, if not controlled properly, might undermine its potential. Thus reducing 7-HMG might prove to be beneficial for reducing the risk of toxicity from Kratom overdoses, such as hepatotoxicity, neurotoxicity, neonatal abstinence syndrome, and many more. It should be pointed out that a small dose of kratom provides very little risk, even though a larger dose might lead to addiction and prove to be fatal. Various methods have been developed to detect Kratom in various matrixes, including beverages and biological samples. Even though nowadays it's not yet a common practice in hospitals, adapting such methods could prove to be beneficial to provide a better understanding of how Kratom works in the human body.

### **Acknowledgement**

The authors thanked the team from the faculty of pharmacy of Gadjah Mada University who have given suggestions and inputs in writing this review.

### **Conflict of Interest**

All authors declared that there was no conflict of interest

## References

- Aggarwal, G., Robertson, E., McKinlay, J., and Walter, E. (2018). Death from Kratom toxicity and the possible role of intralipid. *Journal of the Intensive Care Society*, 19(1), 61–63.
- Ahmad, K., and Aziz, Z. (2012). *Mitragyna speciosa* use in the northern states of Malaysia: A cross-sectional study. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 446–450.
- Alsarraf, E., Myers, J., Culbreth, S., and Fanikos, J. (2019). Kratom from Head to Toe—Case Reviews of Adverse Events and Toxicities. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 7(4), 141–168. <https://doi.org/10.1007/s40138-019-00194-1>
- Andilala. (2019), November 5. BNN: Kratom dilarang total mulai 2022. Antara News. <https://www.antaranews.com/berita/1147832/bnn-kratom-dilarang-total-mulai-2022>
- Antony, A., and Lee, T.-P. (2019). Herb-Induced Liver Injury With Cholestasis and Renal Injury Secondary to Short-Term Use of Kratom (*Mitragyna speciosa*). *American Journal of Therapeutics*, 26(4), e546. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000802>
- Apryani, E., Taufik Hidayat, M., Moklas, M. A. A., Fakurazi, S., and Farah Idayu, N. (2010). Effects of mitragynine from *Mitragyna speciosa* Korth leaves on working memory. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(3), 357–360.
- Arndt, T., Claussen, U., Güssregen, B., Schröfel, S., Stürzer, B., Werle, A., and Wolf, G. (2011). Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a “Krypton” herbal mixture consumer. *Forensic Science International*, 208(1), 47–52.
- Assanangkornchai, S., Muekthong, A., Sam-angsri, N., and Pattanasattayawong, U. (2007). The Use of *Mitragyna speciosa* (“Kratom”), an Addictive Plant, in Thailand. *Substance Use & Misuse*, 42(14), 2145–2157. <https://doi.org/10.1080/10826080701205869>
- Azizi, J., Ismail, S., Mordi, M. N., Ramanathan, S., Said, M. I. M., and Mansor, S. M. (2010). In Vitro and in Vivo Effects of Three Different *Mitragyna speciosa* Korth Leaf Extracts on Phase II Drug Metabolizing Enzymes—Glutathione Transferases (GSTs). *Molecules*, 15(1), 432–441. <https://doi.org/10.3390/molecules15010432>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2016). Surat Edaran Nomor Hk. 04.4.42.421.09.16.1740 Tahun 2016 Tentang Pelarangan Penggunaan *Mitragyna speciosa* (Kratom) Dalam Obat Tradisional Dan Suplemen Kesehatan, No. Hk. 04.4.42.421.09.16.1740 Tahun 2016. <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/12112/Pelarangan-Penggunaan-Mitragyna-Speciosa--Kratom--dalam-Obat-Tradisional-dan-Suplemen-Kesehatan.html>
- Blanco, M. (1845). *Flora de Filipinas: segun el sistema sexual de Linneo*. Michigan : Sto. Thomas, por Candido Lopez.
- Brown, P. N., Lund, J. A., and Murch, S. J. (2017). A botanical, phytochemical and ethnomedicinal review of the genus *Mitragyna* korth: Implications for products sold as kratom. *Journal of Ethnopharmacology*, 202, 302–325.
- Buresh, M. (2018). Treatment of Kratom Dependence With Buprenorphine-Naloxone Maintenance. *Journal of Addiction Medicine*, 12(6), 481–483.
- Casey, C., Conley, T., Heise, A., Thomas, T., and Ayres, P. (2015). Quantitative and qualitative analysis of mitragynine in Kratom (*Mitragyna speciosa*) by GC–MS, LC-MS/MS and UPLC-PDA. *Journal of Regulatory Science*, 3(1).
- Castillo, A., Payne, J. D., and Nugent, K. (2017). Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome After Kratom Ingestion. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 30(3), 355–357. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929647>
- Chan, K. B., Pakiam, C., and Rahim, R. A. (2005). Psychoactive plant abuse: The identification of mitragynine in ketum and in ketum preparations. *Bulletin on Narcotics*, 8.
- Chittrakarn, S., Keawpradub, N., Sawangjaroen, K., Kansanalak, S., and Janchawee, B. (2010). The neuromuscular blockade produced by pure alkaloid, mitragynine and methanol extract of kratom leaves (*Mitragyna speciosa* Korth.). *Journal of Ethnopharmacology*, 129(3), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.03.035>



- Chittrakarn, S., Penjamras, P., and Keawpradub, N. (2012). Quantitative analysis of mitragynine, codeine, caffeine, chlorpheniramine and phenylephrine in a kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) cocktail using high-performance liquid chromatography. *Forensic Science International*, 217(1–3), 81–86.
- Chittrakarn, S., Sawangjaroen, K., Prasettho, S., Janchawee, B., and Keawpradub, N. (2008). Inhibitory effects of kratom leaf extract (*Mitragyna speciosa* Korth.) on the rat gastrointestinal tract. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(1), 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.032>
- Chua, L. S. L., and Schmelzer, G. H. (2001). *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. *Medicinal and Poisonous Plants*. 2, 380–382.
- Cinosi, E., Martinotti, G., Simonato, P., Singh, D., Demetrovics, Z., Roman-Urrestarazu, A., Bersani, F. S., Vicknasingam, B., Piazzon, G., Li, J.-H., Yu, W.-J., Kapitány-Fövény, M., Farkas, J., Di Giannantonio, M., and Corazza, O. (2015). Following “the Roots” of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries [Research Article]. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2015/968786>
- Corkery, J. M., Streete, P., Claridge, H., Goodair, C., Papanti, D., Orsolini, L., Schifano, F., Sikka, K., Körber, S., and Hendricks, A. (2019). Characteristics of deaths associated with kratom use. *Journal of Psychopharmacology*, 33(9), 1102–1123.
- Davidson, L., Rawat, M., Stojanovski, S., and Chandrasekharan, P. (2019). Natural drugs, not so natural effects: Neonatal abstinence syndrome secondary to ‘kratom.’ *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 12(1), 109–112. <https://doi.org/10.3233/NPM-1863>
- Department Of Health. 2017. *Misuse of Drugs (Designation) Order 2017*, No. S.I. No. 174 Of 2017. Dublin: The Stationery Office.
- Dorman, C., Wong, M., and Khan, A. (2015). Cholestatic hepatitis from prolonged kratom use: A case report. *Hepatology*, 61(3), 1086–1087. <https://doi.org/10.1002/hep.27612>
- Eldridge, W. B., Foster, C., and Wyble, L. (2018). Neonatal Abstinence Syndrome Due to Maternal Kratom Use. *Pediatrics*, 142(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1839>
- EMCDDA. (2012). Kratom (*Mitragyna speciosa*) drug profile. Kratom Drug Profile. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_en)
- Idayu, N. F., Hidayat, M. T., Moklas, M. A. M., Sharida, F., Raudzah, A. R. N, Shamima, A. R., and Apryani, E. (2011). Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine*, 18(5), 402–407. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.08.011>
- Food and Drug Administration. (2018), Februari 21. FDA oversees destruction and recall of kratom products; and reiterates its concerns on risks associated with this opioid. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-oversees-destruction-and-recall-kratom-products-and-reiterates-its-concerns-risks-associated>
- Fowble, K. L., and Musah, R. A. (2019). A validated method for the quantification of mitragynine in sixteen commercially available Kratom (*Mitragyna speciosa*) products. *Forensic Science International*, 299, 195–202.
- Fu, H., Cid, F., Dworkin, N., Cocores, J., and Shore, G. (2015). Screening and Identification of Mitragynine and 7-Hydroxymitragynine in Human Urine by LC-MS/MS. *Chromatography*, 2(2), 253–264. <https://doi.org/10.3390/chromatography2020253>
- Great Britain. (2016). *Psychoactive Substances Act 2016*, no. 2016 c. 2. London: The Stationary Office. <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2016/2/contents/enacted>
- Hanapi, N. A., Ismail, S., and Mansor, S. M. (2013). Inhibitory effect of mitragynine on human cytochrome P450 enzyme activities. *Pharmacognosy Research*, 5(4), 241–246. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.118806>

- Harun, N., Hassan, Z., Navaratnam, V., Mansor, S. M., and Shoaib, M. (2015). Discriminative stimulus properties of mitragynine (kratom) in rats. *Psychopharmacology*, 232(13), 2227–2238. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3866-5>
- Hassan, Z., Muzaimi, M., Navaratnam, V., Yusoff, N. H. M., Suhaimi, F. W., Vadivelu, R., Vicknasingam, B. K., Amato, D., von Hörsten, S., Ismail, N. I. W., Jayabalan, N., Hazim, A. I., Mansor, S. M., and Müller, C. P. (2013). From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2), 138–151.
- Haviland, M. D. (1897). NOTES ON THE GREY PLOVER ON THE YENESEI. *Ibis*, 102.
- Hazim, A. I., Ramanathan, S., Parthasarathy, S., Muzaimi, M., and Mansor, S. M. (2014). Anxiolytic-like effects of mitragynine in the open-field and elevated plus-maze tests in rats. *The Journal of Physiological Sciences*, 64(3), 161–169. <https://doi.org/10.1007/s12576-014-0304-0>
- Hemby, S. E., McIntosh, S., Leon, F., Cutler, S. J., and McCurdy, C. R. (2019). Abuse liability and therapeutic potential of the *Mitragyna speciosa* (kratom) alkaloids mitragynine and 7-hydroxymitragynine. *Addiction Biology*, 24(5), 874–885.
- Jessica, E. A., Edward, W. B., and Christopher, R. M. (2011, Mei 1). *Mitragyna speciosa*, A Psychoactive Tree from Southeast Asia with Opioid Activity. Current Topics in Medicinal Chemistry. <https://www.eurekaselect.com/87838/article>
- Kapp, F. G., Maurer, H. H., Auwärter, V., Winkelmann, M., and Hermanns-Clausen, M. (2011). Intrahepatic Cholestasis Following Abuse of Powdered Kratom (*Mitragyna speciosa*). *Journal of Medical Toxicology*, 7(3), 227–231. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0155-5>
- Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Maruyama, T., Kitajima, M., Takayama, H., and Goda, Y. (2009). Simultaneous analysis of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and other alkaloids in the psychotropic plant “kratom” (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS. *Forensic Toxicology*, 27(2), 67–74. <https://doi.org/10.1007/s11419-009-0070-5>
- Kong, W. M., Chik, Z., Ramachandra, M., Subramaniam, U., Aziddin, R. E. R., and Mohamed, Z. (2011). Evaluation of the Effects of *Mitragyna speciosa* Alkaloid Extract on Cytochrome P450 Enzymes Using a High Throughput Assay. *Molecules*, 16(9), 7344–7356. <https://doi.org/10.3390/molecules16097344>
- Kowalczyk, A. P., Łozak, A., and Zjawiony, J. K. (2013). Comprehensive methodology for identification of Kratom in police laboratories. *Forensic Science International*, 233(1–3), 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.09.016>
- Kumarnsit, E., Vongvatcharanon, U., Keawpradub, N., and Intasaro, P. (2007). Fos-like immunoreactivity in rat dorsal raphe nuclei induced by alkaloid extract of *Mitragyna speciosa*. *Neuroscience Letters*, 416(2), 128–132.
- Le, D., Goggin, M. M., and Janis, G. C. (2012). Analysis of Mitragynine and Metabolites in Human Urine for Detecting the Use of the Psychoactive Plant Kratom. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(9), 616–625. <https://doi.org/10.1093/jat/bks073>
- Lee, M. J., Ramanathan, S., Mansor, S. M., and Tan, S. C. (2020). Development of an ELISA for detection of mitragynine and its metabolites in human urine. *Analytical Biochemistry*, 599, 113733. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.113733>
- León, F., Habib, E., Adkins, J. E., Furr, E. B., McCurdy, C. R., and Cutler, S. J. (2009). Phytochemical Characterization of the Leaves of *Mitragyna speciosa* Grown in USA. *Natural Product Communication*, 4(7), 907–910.
- Lesiak, A. D., Cody, R. B., Dane, A. J., and Musah, R. A. (2014). Rapid detection by direct analysis in real time-mass spectrometry (DART-MS) of psychoactive plant drugs of abuse: The case of *Mitragyna speciosa* aka “Kratom.” *Forensic Science International*, 242, 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.07.005>
- Lu, S., Tran, B. N., Nelsen, J. L., and Aldous, K. M. (2009). Quantitative analysis of mitragynine in human urine by high performance liquid chromatography-tandem mass

- spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 877(24), 2499–2505. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.06.024>
- Mackay, L., and Abrahams, R. (2018). Novel case of maternal and neonatal kratom dependence and withdrawal. *Canadian Family Physician*, 64, 121–122.
- Macko, E., Weisbach, J. A., and Douglas, B. (1972). Some observations on the pharmacology of mitragynine. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, 198(1), 145–161.
- Matsumoto, K., Horie, S., Ishikawa, H., Takayama, H., Aimi, N., Ponglux, D., and Watanabe, K. (2004). Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice: Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sciences*, 74(17), 2143–2155. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.054>
- McWhirter, L., and Morris, S. (2010). A Case Report of Inpatient Detoxification after Kratom (*Mitragyna speciosa*) Dependence. *European Addiction Research*, 16(4), 229–231. <https://doi.org/10.1159/000320288>
- Meier, U., Mercer-Chalmers-Bender, K., Scheurer, E., and Dussy, F. (2020). Development, validation, and application of an LC–MS/MS method for mitragynine and 7-hydroxymitragynine analysis in hair. *Drug Testing and Analysis*, 12(2), 280–284. <https://doi.org/10.1002/dta.2746>
- Menteri Pertanian Republik Indonesia. (2020). Keputusan Menteri Pertanian Republik Indonesia Nomor 104/KPTS/HK.140/M/2/2020. Jakarta: Kementerian Pertanian Republik Indonesia.
- Miquel, F. A. W. (1856). *Flora van Nederlandsch Indië* (Vol. 2, No. 2). Bavarian: van der Post.
- Mousa, M. S., Saphien, A., Gutierrez, J., and O’Leary, C. (2018). N-Acetylcysteine for Acute Hepatitis Induced by Kratom Herbal Tea. *American Journal of Therapeutics*, 25(5), e550–e551. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000631>
- Mudge, E., and Brown, P. (2016). Determination of Mitragynine in *Mitragyna speciosa* Raw Materials and Finished Products by Liquid Chromatography with UV Detection: Single-Laboratory Validation. *Journal of AOAC International*, 100. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.16-0220>
- Nelsen, J. L., Lapoint, J., Hodgman, M. J., and Aldous, K. M. (2010). Seizure and Coma Following Kratom (*Mitragynina speciosa* Korth) Exposure. *Journal of Medical Toxicology*, 6(4), 424–426. <https://doi.org/10.1007/s13181-010-0079-5>
- Neng, N. R., Ahmad, S. M., Gaspar, H., and Nogueira, J. M. F. (2015). Determination of mitragynine in urine matrices by bar adsorptive microextraction and HPLC analysis. *Talanta*, 144, 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.05.038>
- Nilus, R. (2011). Rehabilitation of Tropical Rainforest Ecosystems. 14.
- Oberbarnscheidt, T., and Miller, N. (2019). Kratom- A Lethal Drug on the Rise. *J Addiction Prevention*, 77(1), 6.
- Olsen, E. O. (2019). Notes from the Field: Unintentional Drug Overdose Deaths with Kratom Detected — 27 States, July 2016–December 2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6814a2>
- Osborne, C. S., Overstreet, A. N., Rockey, D. C., and Schreiner, A. D. (2019). Drug-Induced Liver Injury Caused by Kratom Use as an Alternative Pain Treatment Amid an Ongoing Opioid Epidemic. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 7, 2324709619826167. <https://doi.org/10.1177/2324709619826167>
- Papsun, D. M., Chan-Hosokawa, A., Friederich, L., Brower, J., Graf, K., and Logan, B. (2019). The Trouble With Kratom: Analytical and Interpretative Issues Involving Mitragynine. *Journal of Analytical Toxicology*, 43(8), 615–629. <https://doi.org/10.1093/jat/bkz064>
- Parthasarathy, S., Ramanathan, S., Ismail, S., Adenan, M. I., Mansor, S. M., and Murugaiyah, V. (2010). Determination of mitragynine in plasma with solid-phase extraction and rapid HPLC–UV analysis, and its application to a pharmacokinetic study in rat. *Analytical and*

- Bioanalytical Chemistry*, 397(5), 2023–2030. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3707-7>
- Pathak, V., Hahn, C., Cabellon, M., and Aris, R. (2014). Adult Respiratory Distress Syndrome Secondary To The Use Of Herbal Drug Kratom. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(1), 1.
- Phongprueksapattana, S., Putalun, W., Keawpradub, N., and Wungsintaweekul, J. (2008). *Mitragyna speciosa*: Hairy Root Culture for Triterpenoid Production and High Yield of Mitragynine by Regenerated Plants. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 63(9–10), 691–698. <https://doi.org/10.1515/znc-2008-9-1014>
- Prozialeck, W. C., Jivan, J. K., and Andurkar, S. V. (2012). Pharmacology of Kratom: An Emerging Botanical Agent With Stimulant, Analgesic and Opioid-Like Effects. *J Am Osteopath Assoc*, 112(12), 792–799.
- Purintrapiban, J., Keawpradub, N., Kansenalak, S., Chittrakarn, S., Janchawee, B., and Sawangjaroen, K. (2011). Study on glucose transport in muscle cells by extracts from *Mitragyna speciosa* (Korth) and mitragynine. *Natural Product Research*, 25(15), 1379–1387. <https://doi.org/10.1080/14786410802267627>
- Raffa, R. B. (2014). *Kratom and Other Mitragynines*. CRC Press.
- Raini, M. (2017). Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth): Manfaat, Efek Samping dan Legalitas. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 27(3), 175–184. <https://doi.org/10.22435/mpk.v27i3.6806.175-184>
- Ramanathan, S., Parthasarathy, S., Murugaiyah, V., Magosso, E., Tan, S. C., and Mansor, S. M. (2015). Understanding the physicochemical properties of mitragynine, a principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, for preclinical evaluation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(3), 4915–4927. <https://doi.org/10.3390/molecules20034915>
- Ramli, M. D. B. C., Chong, W. N., Chong, B. M. R., Uzid, M. B. M., and Sanusi, J. (2019). The neurotoxicity assessment in addicted adult zebrafish (DANIO RERIO) induced by *Mitragyna speciosa*. *International Journal of Medical Toxicology & Legal Medicine*, 22(3and4), 63. <https://doi.org/10.5958/0974-4614.2019.00060.3>
- Ratsch, C. (2005). *The Encyclopedia of Psychoactive Plants (J. R. Baker, Penerj.)*. Park Street Press.
- Razafimandimbison, S. G., and Bremer, B. (2001). Tribal Delimitation of Naucleaeae (Cinchonoideae, Rubiaceae): Inference from Molecular and Morphological Data. *Systematics and Geography of Plants*, 71(2), 515–538. <https://doi.org/10.2307/3668697>
- Rech, M. A., Donahey, E., Cappiello Dziedzic, J. M., Oh, L., and Greenhalgh, E. (2015). New drugs of abuse. *Pharmacotherapy*, 35(2), 189–197. <https://doi.org/10.1002/phar.1522>
- Rokib, M. (2019, Maret 22). Kepala BBPOM Beri Penjelasan Terkait Larangan Jual Kratom Dalam Bentuk Olahan—Tribun Pontianak. <https://pontianak.tribunnews.com/2019/03/22/kepala-bbpom-beri-penjelasan-terkait-larangan-jual-kratom-dalam-bentuk-olahan>
- Sattaburuth, C., and Wannapiroon, P. (2021). Sensorization of Things Intelligent Technology for Sport Science to Develop an Athlete's Physical Potential. *Higher Education Studies*, 11(2), 201-214.
- Schmuhl, K. K., Gardner, S. M., Cottrill, C. B., and Bonny, A. E. (2020). Home induction and outpatient treatment of kratom use disorder with buprenorphine-naloxone: A case report in a young adult. *Substance Abuse*, 41(3), 311–314. <https://doi.org/10.1080/08897077.2019.1671945>
- Singh, D., Grundmann, O., Murugaiyah, V., Rahim, A. B. M., Chawarski, M., and Balasingam, V. (2019a). Improved sexual functioning of long-term daily users of *Mitragyna speciosa* (Korth.). *Journal of Herbal Medicine*, 100293.
- Singh, D., Müller, C. P., and Vicknasingam, B. K. (2014). Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug and Alcohol Dependence*, 139, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.03.017>

- Singh, D., Narayanan, S., Müller, C. P., Swogger, M. T., Chear, N. J. Y., Dzulkapli, E. B., Yusoff, N. S. M., Ramachandram, D. S., León, F., McCurdy, C. R., and Vicknasingam, B. (2019b). Motives for using Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) among regular users in Malaysia. *Journal of Ethnopharmacology*, 233, 34–40.
- Suwanlert, S. (1975). A Study of Kratom Eaters in Thailand. *Buletin on Narcotics*, 27(3), 21–27.
- Steudel, E. G. (1841). *Nomenclator botanicus: seu: Synonymia plantarum universalis, enumerans ordine alphabetico nomina atque synonyma, tum generica tum specifica, et a Linnaeo et a recentioribus de re botanica scriptoribus plantis phanerogamis imposita* (Vol. 2). New York: Typis et sumptibus JG Cottae.
- Takayama, H. (2004). Chemistry and Pharmacology of Analgesic Indole Alkaloids from the Rubiaceous Plant, *Mitragyna speciosa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 916–928. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.916>
- Takayama, H., Ishikawa, H., Kurihara, M., Kitajima, M., Aimi, N., Ponglux, D., Koyama, F., Matsumoto, K., Moriyama, T., Yamamoto, L. T., Watanabe, K., Murayama, T., and Horie, S. (2002). Studies on the Synthesis and Opioid Agonistic Activities of Mitragynine-Related Indole Alkaloids: Discovery of Opioid Agonists Structurally Different from Other Opioid Ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 1949–1956. <https://doi.org/10.1021/jm010576e>
- Tanguay, P. (2011). Kratom in Thailand (SSRN Scholarly Paper ID 1908849). Social Science Research Network. <https://papers.ssrn.com/abstract=1908849>
- Tayabali, K., Bolzon, C., Foster, P., Patel, J., and Kalim, M. O. (2018). Kratom: A dangerous player in the opioid crisis. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 8(3), 107–110. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1468693>
- Tohda, M., Thongpraditchote, S., Matsumoto, K., Murakami, Y., Sakai, S., Aimi, N., Takayama, H., Tongroach, P., and Watanabe, H. (1997). Effects of Mitragynine on cAMP Formation Mediated by DELTA-Opiate Receptors in NG108-15 Cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 20(4), 338–340. <https://doi.org/10.1248/bpb.20.338>
- Váradi, A., Marrone, G. F., Palmer, T. C., Narayan, A., Szabó, M. R., Le Rouzic, V., Grinnell, S. G., Subrath, J. J., Warner, E., Kalra, S., Hunkele, A., Pagirsky, J., Eans, S. O., Medina, J. M., Xu, J., Pan, Y.-X., Borics, A., Pasternak, G. W., McLaughlin, J. P., and Majumdar, S. (2016). Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls as Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit B-Arrestin-2. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(18), 8381–8397.
- Veltri, C., and Grundmann, O. (2019). Current perspectives on the impact of Kratom use. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 10, 23–31. <https://doi.org/10.2147/SAR.S164261>
- Vicknasingam, B., Narayanan, S., Beng, G. T., and Mansor, S. M. (2010). The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *The International Journal on Drug Policy*, 21(4), 283–288. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2009.12.003>
- Wang, M., Carrell, E. J., Ali, Z., Avula, B., Avonto, C., Parcher, J. F., and Khan, I. A. (2014). Comparison of three chromatographic techniques for the detection of mitragynine and other indole and oxindole alkaloids in *Mitragyna speciosa* (kratom) plants. *Journal of Separation Science*, 37(12), 1411–1418. <https://doi.org/10.1002/jssc.201301389>
- Wikramanayake, E. D., Dinerstein, E., and Loucks, C. J. (2002). *Terrestrial Ecoregions of the Indo-Pacific: A Conservation Assessment*. Island Press.
- Ya, K., Tangamornsuksan, W., Scholfield, C. N., Methaneethorn, J., and Lohitnavy, M. (2019). Pharmacokinetics of mitragynine, a major analgesic alkaloid in kratom (*Mitragyna speciosa*): A systematic review. *Asian Journal of Psychiatry*, 43, 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.016>
- Yusof, A. (2019), September 21. Penang farmers want to cash in on ‘miracle drug’ kratom as Putrajaya mulls blanket ban. CNA.

<https://www.channelnewsasia.com/news/asia/malaysia-kratom-drugs-opioid-illegal-ban-11910832>

Zaremba, J. E., Douglas, B., Valenta, J., and Weisbach, J. A. (1974). Metabolites of Mitragynine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(9), 1407–1415. <https://doi.org/10.1002/jps.2600630916>

Zhou, J., and Zhou, S. (2010). Antihypertensive and neuroprotective activities of rhynchophylline: The role of rhynchophylline in neurotransmission and ion channel activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.041>



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).