

Original Research Articles

Efektivitas Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Hispatologi Pankreas Tikus Putih 152-164

Ni Putu Pirna Wijayanti, Lucia Hendriati, Iwan Sahrial Hamid, Teguh Widodo, Suryo Kuncorojakti

Analisis Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Apoteker Terkait Penggunaan Telefarmasi: Studi Cross-Sectional 179-192

Dewi Latifatul Ilma, Ika Mustikaningtias, Irhamna Yulia Nikma Salsabila, Nia Kurnia Sholihat, Damairia Hayu Parmasari

Formulasi Tablet Asam Fenofibrat dengan Sistem Likuisolid Menggunakan Pelarut Propilenglikol dan Beberapa Adsorben 193-205

Yulias Ninik Windriyati, Ayu Shabrina, Uswatun Hasanah, Susiana Irmawati, Sri Febri Haryati, Surti Khayatul Fata

Hubungan Pengetahuan Tenaga Kesehatan Tentang *Pharmacovigilance* Terhadap Sikap Pelaporan ADR di Kota Semarang 218-225

Farroh Bintang Sabiti, Islina Dewi Purnami, Thendi Abdul Arief, Nada Aini Sofa, Andre Yanto, Juliantika Diah Permatasari

Analisis Efektivitas Biaya Haloperidol-Klorpromazin dan Risperidon-Klozapin Pada Pasien Skizofrenia Berdasarkan Kualitas Hidup di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau 226-236

Fina Aryani, Septi Muharni, Nyimas Farastika Harsah

Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Luka Bakar Derajat IIB Pada Tikus Long Evans 237-251

Ulfa Elfiah, Maidi Frista Rosanti, Fatimatuazzahra Fatimatuazzahra, Mochammad Amrun Hidayat

Analisis Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara 252-264

Sunandar Ihsan, Sabarudin Sabarudin, Wa Ode Asriani, Andi Nurwati

Evaluation of Photoprotective of *Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke Leaves Extract with Different Solvents and Its Spatial Distribution 265-277

Reskyaningsih Parintak, Maryani Maryani, Lisna Hidayati, Nastiti Wijayanti, Tri Rini Nuringtyas

Peptida Kolagen Ikan Layang Biru (*Decapterus macarellus*) Mempercepat Penyembuhan Luka Pada Mencit 278-290

Elisa Herawati, Vicky Alvino Setyawan, Shanti Listyawati

Review Articles

***Moringa oleifera* L. Sebagai Suplemen Untuk Anemia Defisiensi Besi: Systematic Review** 165-178

Yudi Kandinata, Nikmatul Ikhsan Eka Jayani, Krisyanti Budipramana, Fauna Herawati

Potential Fish Oil as Acute Hepatitis Candidate by Hepatoprotective Mechanism: A-review 206-217

Heru Sasongko, Muhammad Fiqri Zulpadly, Yeni Farida

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

Dr. dr. Ratih Puspita Febrinasari, M.Sc., Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Indonesia

Dewan Editor

- Dr. Kashif Ali, Shaheed Zulfikar Ali Bhutto Institute of Science and Technology (SZABIST), Pakistan
- Dra. Azucena González Coloma, Instituto de Ciencias Agrarias (ICA), Spain
- Dr. Apt. Iyan Sopyan, M.Si., Program Studi 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

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 kepakarannya. 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, 31 Juli 2023

Editor JPSCR

DAFTAR ISI

Efektivitas <i>Patch</i> Transdermal Ekstrak Etanol Daun Insulin (<i>Smallanthus sonchifolius</i>) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Putih	152-164
Ni Putu Pirna Wijayanti, Lucia Hendriati, Iwan Sahrial Hamid, Teguh Widodo, Suryo Kuncorojakti	
<i>Moringa oleifera</i> L. Sebagai Suplemen Untuk Anemia Defisiensi Besi: <i>Systematic Review</i>	165-178
Yudi Kandinata, Nikmatul Ikhrom Eka Jayani, Krisyanti Budipramana, Fauna Herawati	
Analisis Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Apoteker Terkait Penggunaan Telefarmasi: Studi <i>Cross-Sectional</i>	179-192
Dewi Latifatul Ilma, Ika Mustikaningtias, Irhamna Yulia Nikma Salsabila, Nia Kurnia Sholihat, Damairia Hayu Parmasari	
Formulasi Tablet Asam Fenofibrat dengan Sistem Likuisolid Menggunakan Pelarut Propilenglikol dan Beberapa Adsorben	193-205
Yulias Ninik Windriyati, Ayu Shabrina, Uswatun Hasanah, Susiana Irmawati, Sri Febri Haryati, Surti Khayatul Fata	
Potential Fish Oil as Acute Hepatitis Candidate by Hepatoprotective Mechanism: A-review	206-217
Heru Sasongko, Muhammad Fiqri Zulpadly, Yeni Farida	
Hubungan Pengetahuan Tenaga Kesehatan Tentang <i>Pharmacovigilance</i> Terhadap Sikap Pelaporan ADR di Kota Semarang	218-225
Farroh Bintang Sabiti, Islina Dewi Purnami, Thendi Abdul Arief, Nada Aini Sofa, Andre Yanto, Juliantika Diah Permatasari	
Analisis Efektivitas Biaya Haloperidol-Klorpromazin dan Risperidon-Klozapin Pada Pasien Skizofrenia Berdasarkan Kualitas Hidup di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau	226-236
Fina Aryani, Septi Muharni, Nyimas Farastika Harsah	
Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Kopi Robusta (<i>Coffea canephora</i>) Terhadap Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Luka Bakar Derajat IIB Pada Tikus <i>Long Evans</i>	237-251
Ulfa Elfiah, Maily Frista Rosanti, Fatimatuzzahra Fatimatuzzahra, Mochammad Amrun Hidayat	
Analisis Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara	252-264
Sunandar Ihsan, Sabarudin Sabarudin, Wa Ode Asriani, Andi Nurwati	
Evaluation of Photoprotective of <i>Gyrinops versteegii</i> (Gilg.) Domke Leaves Extract with Different Solvents and Its Spatial Distribution	265-277
Reskyaningsih Parintak, Maryani Maryani, Lisna Hidayati, Nastiti Wijayanti, Tri Rini Nuringtyas	

**Peptida Kolagen Ikan Layang Biru (*Decapterus macarellus*) Mempercepat
Penyembuhan Luka Pada Mencit**

278-290

Elisa Herawati, Vicky Alvino Setyawan, Shanti Listyawati

Efektivitas *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Putih

Ni Putu Pirna Wijayanti¹, Lucia Hendriati^{1*}, Iwan Sahrial Hamid², Teguh Widodo¹ dan Suryo Kuncorojakti²

¹Program Studi Sarjana, Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Jl. Raya Kalisari Selatan no. 1 Pakuwon City, Surabaya, Indonesia, 60112.

²Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga, Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Surabaya, Indonesia, 60115.

*email korespondensi : luciahendriati@gmail.com

Diterima 19 Februari 2022, Disetujui 21 Maret 2023, Dipublikasikan 5 April 2023

Abstrak: Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Salah satu permasalahan yang dihadapi dalam pengobatan pasien diabetes adalah kepatuhan terhadap terapi obat. Daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) memiliki efek menurunkan kadar gula darah, tetapi pada penggunaan jangka panjang per oral dapat menimbulkan efek samping terbentuknya lesi ginjal. Rute penghantaran alternatif untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan menurunkan efek samping adalah penghantaran transdermal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek *patch* transdermal ekstrak etanol daun insulin terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus. Tikus putih yang telah diinduksi aloksan dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu: kontrol positif (metformin per oral), *patch* tanpa ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Tween 60*, *patch* tanpa ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Span 80*, *patch* ekstrak daun insulin dengan *Tween 60*, dan *patch* ekstrak daun insulin dengan *Span 80*. Dosis ekstrak etanol daun insulin yang digunakan sebesar 400 mg/kgBB. Pengamatan terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas dilakukan selama 14 hari. Analisis data menggunakan Anova satu jalan. Penggunaan *patch* transdermal ekstrak daun insulin menurunkan gula darah tikus sejak hari ke-1 dan pada hari ke-9 menghasilkan kadar gula darah tikus lebih rendah dibandingkan metformin per oral. Penambahan peningkat penetrasi *Tween 60* dan *Span 80* meningkatkan penurunan kadar gula darah. Hasil yang sama juga didapatkan pada parameter gambaran histopatologi pankreas tikus. Berdasar hasil penelitian, pemberian *patch* transdermal ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mempengaruhi gambaran histopatologi pankreas pada tikus putih.

Kata kunci: hipoglikemia; pankreas; *patch*; *Smallanthus sonchifolius*; transdermal

Abstract: The effectiveness of Transdermal *Patch* of Ethanol Extract Insulin Leaves (*Smallanthus sonchifolius*) to Blood Glucose and Pancreatic Histopathology in White Rats. Diabetes mellitus is a metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to abnormalities in insulin secretion or insulin action. One of the problems in the treatment of diabetic patient was adherence to drug therapy regimen. Insulin leaves (*Smallanthus sonchifolius*) has an effect as hypoglycemic agent, but long-term orally use can raise side effects kidney lesions. The delivery route alternative to improve patient compliance and to reduce side effects, ethanolic extract of insulin leave given by transdermal route. The purpose of this study was to determine the hypoglycemic effect on blood sugar levels and the histopathological representation of the pancreas of rats after administration of the transdermal patch of insulin leaves extract. Alloxan-induced white rats were divided into 6 treatment groups: positive

control (oral metformin), patch without insulin leaves extract with penetration enhancer Tween 60, patch without insulin leaves extract with penetration enhancer Span 80, insulin leaves extract patch with Tween 60, and insulin leaves extract patch with Span 80. The dose of insulin leaves extract was 400 mg/kgBB. Observations on blood sugar levels and histopathological of pancreatic area were carried out for 14 days. Data analysis using one way Anova. The use of a transdermal patch of insulin leaf extract lowered blood sugar in rats from day 1 and on day 9 resulted in blood sugar levels in rats being lower than metformin orally. The addition of the penetration enhancers Tween 60 and Span 80 improves blood sugar lowering. The same results were also obtained in the representation of the histopathological parameters of the rat pancreas. Based on the study, administration of a transdermal patch of ethanol extract of insulin leaves (*Smallanthus sonchifolius*) can reduce blood glucose levels and affect the histopathology representation of the pancreas in white rats.

Keywords: hypoglycemic; pancreas; patch; *Smallanthus sonchifolius*; transdermal

1. Pendahuluan

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan gula darah melebihi batas normal. Terapi farmakologi untuk diabetes pada umumnya menggunakan obat oral penurun gula darah seperti metformin, glibenklamid, glipizid dan insulin (Banday *et al.*, 2020). *World Health Organization* merekomendasikan obat antidabetes yang berasal dari tanaman merupakan alternatif penting untuk pengobatan diabetes (WHO, 2002).

Smallanthus sonchifolius (Poepp. & Hendl.) H. Robinson, disebut juga yacon atau di Indonesia sering disebut tanaman insulin, termasuk dalam famili *Asteraceae*. Daun dari tanaman insulin mengandung *protocatechuic*, *chlorogenic*, *caffeic*, dan *ferulic acid* memiliki efek antidiabetes dan antioksidan (Yan *et al.*, 2019). Ekstrak etanol daun insulin dapat menurunkan kadar gula darah pada plasma tikus diabetes. Daun insulin juga mengandung sumber antioksidan yang memiliki aktivitas menghambat migrasi polimorfonuklear leukosit, imunomodulasi, antioksidan, efek sitoproteksi dan aktivitas antimikroba (Russo *et al.*, 2015). Pemberian oral infus daun insulin 2% dengan dosis 100 mg/KgBB pada rentang waktu 90 hari dapat mengakibatkan toksisitas ginjal, hal ini diduga terkait dengan kandungan seskuiterpen lakton (*enhydrin*) dalam daun insulin (De Oliveira *et al.*, 2011). Penelitian lain juga melaporkan bahwa subjek dapat mengalami efek samping seperti diare, perut kembung dan mual saat mengonsumsi daun insulin 0,29 g *fructooligosaccharide* (FOS)/kg berat badan/hari. Gejala ini menghilang ketika dosis dikurangi menjadi 0,14 g FOS/kg berat badan/hari. kasus lain yang dilaporkan yaitu seorang subyek berusia 55 tahun yang mengalami anafilaksis setelah mengonsumsi daun insulin sehingga penggunaan daun insulin secara oral tidak direkomendasikan (Cao *et al.*, 2018; Yun *et al.*, 2010).

Permasalahan yang sering dihadapi dalam pengobatan pasien diabetes adalah kepatuhan terhadap terapi obat. Data kepatuhan minum obat antidiabetes per oral di beberapa negara menunjukkan angka kepatuhan rendah hingga sedang. Angka kepatuhan minum obat metformin per oral di India adalah 54% (Singh *et al.*, 2014), di United Kingdom menunjukkan angka kepatuhan 44,3% (Tang *et al.*, 2020), di Yogyakarta termasuk kategori sedang, dengan skor 43,37 menggunakan kuesioner MARS (Perwitasari *et al.*, 2014). Alternatif pemberian per oral untuk meningkatkan kepatuhan pasien, maka obat dapat dihantarkan melalui sediaan transdermal. Ng & Gupta (2020) menyatakan bahwa sediaan transdermal untuk pasien diabetes dapat memberikan bioavailabilitas yang lebih baik, frekuensi pemberian lebih rendah, penggunaan yang lebih mudah dan kepatuhan pasien meningkat.

Sediaan transdermal merupakan sediaan yang diberikan melalui kulit untuk mencapai peredaran darah sistemik. Rute transdermal ini memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien, sustained release, menghindari iritasi asam lambung dan pre-sistemik metabolisme lintas pertama di hati (Pastore *et al.*, 2015; Bariya *et al.*, 2012; Ali, 2017). Penurunan efek samping menggunakan ekstrak daun insulin dan meningkatkan kepatuhan pasien diabetes melitus, pemberian ekstrak daun insulin dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan patch transdermal. Penelitian mengenai formulasi dan uji efektivitas penghantaran transdermal patch ekstrak daun insulin belum pernah dilakukan sebelumnya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek hipoglikemik terhadap kadar gula darah tikus serta pengaruh terhadap luas pankreas setelah pemberian patch transdermal ekstrak etanol daun insulin.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) diperoleh dari Materia Medica (Batu-Malang), Glukometer *Easy touch* (Taiwan), aloksan dari Sigma Aldrich (St. Louis, MO). Bahan kimia meliputi: eter, HPMC, *Tween 60*, *Span 80*, propilen glikol memiliki derajat farmasi, diperoleh dari PT. Brataco, Surabaya.

2.2. Hewan coba

Tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan sekitar 150-200 g diperoleh dari Pusat Veteriner Farma Surabaya. Tikus diadaptasikan selama satu minggu, diamati kesehatannya dengan cara ditimbang berat badan dan pengamatan tingkah lakunya. Penelitian ini dinyatakan laik etik oleh Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah dengan sertifikat No. E/116/UHT.KEPK.03/IX/2021.

2.3. Pembuatan ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*)

Serbuk simplisia daun insulin 1 kg diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Proses ekstraksi dilakukan selama 24 jam dilakukan secara berulang selama 3 hari dengan pelarut baru setiap hari sebanyak 2, 5 L. Maserat yang telah terkumpul kemudian dipekatkan dengan penangas sehingga diperoleh ekstrak kental.

2.4. Pembuatan patch ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*)

Patch ekstrak daun insulin dibuat dengan komposisi formula yang tercantum pada Tabel 1 dengan menggunakan teknik penguapan pelarut di dalam cawan petri. HPMC dikembangkan dengan cara menambahkan WFI hingga membentuk koloid kental. Ekstrak daun insulin, propilen glikol dan *enhancer Tween 60* atau *Span 80* dicampurkan menjadi satu, kemudian dimasukkan ke dalam HPMC yang telah dikembangkan, campuran diaduk hingga homogen. Campuran yang sudah homogen dituangkan ke dalam cawan petri dengan diameter 9 cm secara perlahan agar tidak menimbulkan gelembung, kemudian didiamkan selama 24 jam pada suhu ruangan. Cawan petri yang telah berisi campuran dimasukkan ke dalam oven pada suhu antara 40°C selama 24 jam hingga terbentuk lembaran *patch* yang sudah mengering.

Perhitungan dosis *patch* ekstrak insulin berdasar penelitian sebelumnya yaitu pemberian per oral ekstrak daun insulin dengan dosis 400 mg/kgBB (Baroni *et al.*, 2016). Faktor konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus putih dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Berdasarkan faktor konversi tersebut, maka dosis yang diberikan pada hewan coba adalah 94,08 mg untuk setiap hewan coba dengan berat rata-rata 200 g. *Patch* diberikan pada hewan coba dipotong dengan ukuran sekitar 2 cm x 2 cm yang mengandung 94,08 mg ekstrak daun insulin, disesuaikan dengan berat badan tikus.

Tabel 1. Formulasi *patch* ekstrak etanol daun insulin dengan menggunakan teknik penguapan pelarut di dalam cawan petri. Keterangan: K+ = metformin per oral (tablet metformin digerus dan ditambah air) 45 mg/kgBB sebanyak 1 ml; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Komposisi	K- (T)	K-(S)	F1	F2	F3
Ekstrak etanol daun Insulin	-	-	1,5 g	1,5 g	1,5 g
HPMC	0,8 g	0,8 g	0,8 g	0,8 g	0,8 g
<i>Tween 60</i>	0,4 g	-	-	0,4 g	-
<i>Span 80</i>	-	0,4 g	-	-	0,4 g
Propilen Glikol	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml

2.5. Uji evaluasi sediaan *patch*

Evaluasi fisika kimia sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) meliputi ada tidaknya aerasi, ketebalan *patch* diukur dengan mikrometer scrub

0,01 mm pada 5 tempat yang berbeda, keseragaman bobot tiga *patch* ukuran 2 x 2 cm secara acak, uji ketahanan lipatan dengan melipat ditempat yang sama tanpa rusak atau pecah, uji kadar air dengan menyimpan *patch* dalam desikator pada suhu kamar selama 24 jam yang mengandung silika (Ermawati & Prilantari, 2019; Shabbir *et al.*, 2017; Tadhi *et al.*, 2021).

2.6. Induksi hiperglikemia dengan aloksan

Induksi diabetes melitus menggunakan aloksan dengan dosis tunggal 125 mg/kgBB secara intraperitoneal (i.p), Sebelum diinduksikan aloksan, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam dan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa untuk mengkonfirmasi kondisi normoglikemia. Kadar glukosa darah diukur melalui vena ekor dengan menggunakan glukometer untuk mengkonfirmasi kondisi hiperglikemia (El-Desouki *et al.*, 2015).

2.7. Kelompok perlakuan hewan coba

Tikus sebanyak 36 ekor yang telah disuntik dengan aloksan dikelompokkan menjadi 6 kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 6 hewan coba. Kelompok 1 sebagai kontrol positif menerima metformin per oral 45 mg/kgBB setiap pagi hari. Kelompok II sebagai kontrol negatif, mendapatkan *patch* yang berisi peningkat penetrasi *Tween 60*, kelompok III sebagai kontrol negatif, mendapatkan *patch* yang berisi peningkat penetrasi *Span 80*, kelompok IV mendapatkan *patch* ekstrak daun insulin tanpa peningkat penetrasi, kelompok V mendapatkan *patch* ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Tween 60* dan kelompok VI mendapatkan *patch* ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Span 80*. Pemotongan *patch* ekstrak daun insulin diukur dan disesuaikan dengan berat badan tikus (sekitar 4 cm²), sehingga dosis yang diberikan coba sesuai dengan perhitungan dosis yaitu 94,08 mg untuk tikus dengan berat 200 g.

2.8. Perlakuan pada hewan coba

Patch ekstrak daun insulin diberikan selama 14 hari kepada hewan coba dengan cara menempelkan *patch* ekstrak daun insulin pada punggung tikus yang sebelumnya telah dicukur. Pengamatan kadar gula darah dilakukan sebanyak 7 kali selama 14 hari yaitu hari ke-1, ke-3, ke-5, ke-7, ke-9, ke-11 dan hari ke-14 setelah penempelan *patch* ekstrak etanol daun insulin.

2.9. Pembuatan preparat hispatologi

Tikus dimusnahkan terlebih dahulu dengan dibius eter, kemudian tikus dibedah untuk mengambil pankreas, dimasukkan ke dalam botol yang telah berisi formaldehid 10% dan dilanjutkan dengan membuat preparat jaringan. Organ pankreas dicuci menggunakan larutan NaCl 0,9% dan difiksasi menggunakan formalin 10% selama 24 jam, kemudian jaringan di potong setebal 5 mm (trimming). Organ didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat 70% selama 1 jam, alkohol 80% selama 1 jam, alkohol 95% selama 1 jam dan alkohol 100% selama

1 jam, dilanjutkan dengan clearing agent menggunakan xilol I dan II selama 2 jam. Jaringan dipotong dengan ketebalan 5 mikrometer menggunakan mikrotom. Tahapan pewarnaan (staining) dilakukan dengan mencelupkan jaringan ke dalam alkohol menurun yaitu: 100%, 95%, 80% dan 70% selama 2 menit. Preparat jaringan direndam dengan pewarna hemaktosilin selama 10 menit kemudian dicuci menggunakan aquadest dan dicelupkan pewarna eosin selama 5 menit. Preparat jaringan dicelupkan kedalam xilol I dan II masing-masing selama 5 menit. Preparat ditutup menggunakan kaca penutup (mounting) (El-Desouki *et al.*, 2015). Pengukuran luas permukaan kerusakan pankreas dilakukan dengan menggunakan bantuan aplikasi ImageJ.

2.10. Analisis data

Data hasil pengamatan penurunan kadar glukosa darah dan kerusakan pankreas dianalisis dengan Anava satu jalan. Apabila terdapat perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan untuk mengetahui perbedaan parameter efek hipoglikemik dan kerusakan pankreas pada tiap kelompok perlakuan hewan coba. Analisis data dilakukan menggunakan bantuan perangkat lunak SPSS versi 25.0 for Windows.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil evaluasi sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin

Evaluasi terhadap sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) meliputi yaitu uji ketebalan *patch*, rerata bobot, uji aerasi, uji ketahanan lipatan, uji kadar air, disajikan pada Tabel 2. Pengujian statistik hanya diterapkan pada pengukuran ketebalan *patch* dan kadar air, sedangkan parameter lain mengikuti persyaratan sediaan *patch* pada umumnya. Evaluasi fisika kimia sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin, diketahui semua sediaan *patch* yang terbentuk telah memenuhi persyaratan. *Patch* secara umum tampak lembut, halus, fleksibel dan homogen. Ketebalan *patch* antar formula tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), sehingga tidak menyebabkan perbedaan dalam jumlah dan kecepatan senyawa ekstrak daun insulin melintasi matriks *patch*. Rerata berat secara beraturan berada pada rentang 0,3253 hingga 0,3413 dan memiliki standar deviasi yang rendah. Formula *patch* seluruhnya tidak terdapat aerasi, sehingga proses difusi senyawa dalam ekstrak daun insulin tidak mengalami hambatan, selain itu seluruh permukaan sediaan *patch* dapat kontak dengan permukaan kulit secara merata. Ketahanan lipat akan menggambarkan fleksibilitas sediaan *patch* yang terbentuk. Kadar air bervariasi antara 7,21 hingga 8,9%, sehingga memenuhi persyaratan sediaan transdermal yaitu 2-10%. Kadar air yang cukup akan meningkatkan stabilitas, menurunkan kerapuhan dan kemungkinan kontaminasi mikroba. Kadar air antar formula *patch* memiliki perbedaan bermakna. *Patch* yang mengandung *Span 80* dengan bahan aktif maupun tanpa bahan aktif memiliki kadar air lebih rendah dibandingkan *patch* yang

mengandung *Tween 60*. *Span 80* merupakan surfaktan dengan nilai HLB rendah (4,3) yang cenderung bersifat lipofilik sehingga lebih sedikit mengikat air dibandingkan *Tween 60* dengan HLB tinggi (14,9) yang cenderung bersifat hidrofilik (Prajapati *et al.*, 2011; Shabbir *et al.*, 2017; Tadhi *et al.*, 2021).

Tabel 2. Uji mutu fisik *patch* ekstrak etanol daun insulin. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Formula	Ketebalan <i>patch</i> (mm)	Rerata bobot (gram)	Aerasi	Ketahanan lipat	Kadar air (%)
K-(T)	0,4083 ^a ±0,0144	0,3320±0,0072	Tidak ada	>150	8,14 ^a ±0,74
K-(S)	0,3667 ^a ±0,0288	0,3277±0,0093	Tidak ada	>150	7,21 ^b ±0,27
F1	0,4167 ^a ±0,0287	0,3343±0,0042	Tidak ada	>150	8,07 ^a ±0,75
F2	0,3667 ^a ±0,028	0,3253±0,0047	Tidak ada	>150	8,49 ^a ±0,68
F3	0,3667 ^a ±0,0144	0,3413±0,0049	Tidak ada	>150	7,41 ^b ±1,04

3.2. Hasil pengamatan kadar glukosa darah

Hasil peningkatan kadar glukosa darah setelah diinduksi dengan aloksan disajikan pada Tabel 3. Aloksan diberikan pada tikus dapat meningkatkan kadar gula darah sekitar 4 kali lipat, sehingga menyebabkan tikus mengalami hiperglikemia. Aloksan merupakan bahan penginduksi diabetes yang banyak digunakan pada percobaan karena secara selektif merusak sel β pankreas (El-Desouki *et al.*, 2015). Percobaan ini tampak bahwa seluruh hewan coba mengalami peningkatan kadar gula darah yang bermakna ($p < 0,05$), menandakan telah terjadi kerusakan pankreas pada tikus, sehingga hewan coba dapat digunakan untuk langkah selanjutnya.

Tabel 3. Hasil pengamatan kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Formula	KGD awal (mg/dL)	KGD setelah induksi (mg/dL)
K+	84,33 ^a ± 10,652	352,83 ^b ± 12,254
K-(T)	88,17 ^a ± 8,495	348,33 ^b ± 12,111
K-(S)	88,17 ^a ± 8,495	356,67 ^b ± 8,756
F1	80,83 ^a ± 14,470	349,00 ^b ± 6,812
F2	80,50 ^a ± 10,387	347,33 ^b ± 9,543
F3	82,83 ^a ± 10,400	355,33 ^b ± 9,180

Kadar gula darah pada hewan coba setelah pemberian *patch* ekstrak etanol daun insulin disajikan pada Tabel 4. Metformin diberikan secara per oral maupun *patch* transdermal daun insulin mampu menurunkan kadar gula darah sejak hari pertama, akan tetapi pemberian *patch* transdermal belum memberikan kadar gula darah yang tidak berbeda secara signifikan dengan

pemberian per oral metformin. Standar deviasi hasil pengukuran kadar gula darah pada hewan coba cukup besar menunjukkan variasi respon yang cukup besar antar individu terhadap ekstrak insulin setelah pemberian transdermal (Singh & Morris, 2011). Formula yang menghasilkan kadar gula darah secara statistic mendekati pemberian metformin per oral adalah F1, F2, dan F3 yang mengandung ekstrak etanol daun insulin. Kondisi tersebut berlangsung hingga hari ke-7. Pemberian *patch* tanpa ekstrak etanol daun insulin secara statistik selalu menghasilkan kadar gula darah yang lebih tinggi dibandingkan *patch* dengan ekstrak daun insulin, dengan atau tanpa peningkat penetrasi ($p < 0,5$).

Tabel 4. Aktivitas hipoglikemia *patch* ekstrak etanol daun insulin terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Hari ke-	K+ (mg/dL)	K- (T) (mg/dL)	K-(S) (mg/dL)	F1 (mg/dL)	F2 (mg/dL)	F3 (mg/dL)
1	123,00 ^a ± 15,13	166,67 ^c ± 58,73	152,00 ^c ± 3,46	262,33 ^b ± 74,33	190,33 ^b ± 45,08	142,67 ^b ± 19,65
3	117,67 ^a ± 4,61	262,67 ^d ± 144,91	184,67 ^d ± 43,38	283,67 ^c ± 55,89	184,00 ^b ± 45,31	128,33 ^b ± 35,90
5	117,00 ^a ± 5,19	179,67 ^d ± 75,63	198,67 ^d ± 25,16	247,00 ^c ± 97,25	147,00 ^{ab} ± 9,67	125,67 ^b ± 25,40
7	123,00 ^a ± 11,26	180,33 ^d ± 8,08	178,00 ^d ± 65,81	244,67 ^c ± 11,67	149,67 ^b ± 17,50	129,00 ^b ± 11,53
9	118,33 ^{ab} ± 12,66	165,00 ^d ± 10,58	233,67 ^d ± 91,43	257,00 ^c ± 26,15	143,00 ^b ± 8,88	110,00 ^a ± 9,53
11	110,67 ^a ± 4,51	165,00 ^c ± 10,58	218,00 ^c ± 39,34	241,00 ^b ± 14,17	128,67 ^a ± 18,23	114,00 ^a ± 8,71
14	118,00 ^b ± 11,35	180,67 ^c ± 5,68	174,00 ^c ± 12,12	202,67 ^a ± 53,46	122,67 ^a ± 10,78	106,33 ^a ± 14,01

Hari ke-9 hingga hari ke-14, sediaan *patch* ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Span 80* memberikan penurunan gula darah yang lebih besar dibandingkan pemberian metformin ($p < 0,05$). Penurunan gula darah lebih baik dari metformin per oral pada *patch* dengan ekstrak daun insulin dengan *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi dimulai pada hari ke-11 hingga 14 ($p < 0,5$), sedangkan *patch* dengan ekstrak etanol daun insulin tanpa peningkat penetrasi pada hari ke-14 ($p < 0,5$). Pemberian transdermal memiliki karakteristik menyerupai pemberian tablet lepas lambat, dimana memiliki C_{max} yang lebih kecil, t_{max} lebih lambat dibandingkan sediaan per oral tetapi memiliki AUC (*area under curve*) yang sama pada dosis yang lebih rendah. *Patch* transdermal juga dapat memelihara kadar tunak dalam darah dalam waktu yang lebih panjang, hal ini disebabkan adanya hambatan dari stratum korneum pada

absorpsi per kutan sebelum bahan aktif terbawa aliran darah sistemik (Pastore *et al.*, 2015; Kittrell *et al.*, 2020).

Peningkat penetrasi yang digunakan terbukti dapat meningkatkan efektivitas sediaan dengan menurunkan kadar gula darah lebih baik dibandingkan *patch* tanpa peningkat penetrasi. Peningkat penetrasi *Span 80* memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan *Tween 60* untuk ekstrak daun insulin. Mekanisme kerja peningkat penetrasi bersifat kompleks. Peningkat penetrasi kimiawi secara umum terdapat 2 mekanisme, yaitu yang pertama dengan mengekstrak lipid intraseluler membentuk jalur difusi sehingga obat dapat melalui jalur tersebut, mekanisme kedua dengan surfaktan berpartisipasi pada lipid dua lapis menyebabkan lipid menjadi lebih cair sehingga bahan aktif mudah berpenetrasi (Karande & Mitragotri, 2009; Pandey, 2014). Peningkat penetrasi *Span 80* merupakan kelompok surfaktan yang bersifat lipofilik dengan HLB 4,3, sedangkan *Tween 60* bersifat lebih hidrofilik dengan nilai HLB 14,9, sehingga *Span 80* lebih mudah berpartisipasi pada lapisan lipid dua lapis menyebabkan lipid menjadi lebih cair sehingga senyawa pada ekstrak daun insulin lebih mudah menembus kulit tikus dan menimbulkan efek farmakologis lebih baik.

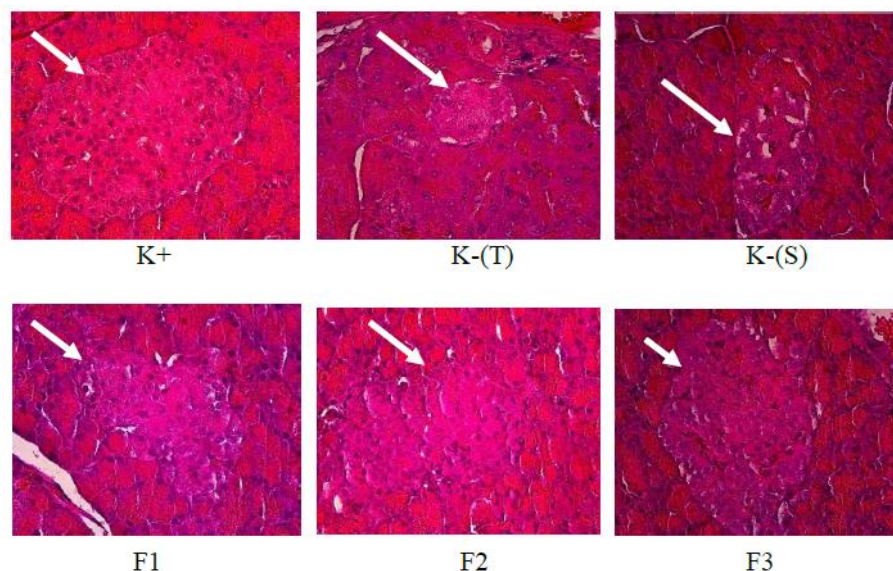
3.3. Hasil pengamatan pankreas tikus

Luas permukaan pulau Langerhans tikus setelah pemberian *patch* ekstrak etanol daun insulin dapat dilihat pada Tabel 5. Pada hari ke-7 maupun hari ke-14, tidak terdapat perbedaan bermakna antara luas permukaan pulau Langerhans maupun gambaran histopatologi setelah pemberian metformin maupun pemberian *patch* ekstrak daun insulin, akan tetapi terdapat perbedaan bermakna untuk luas pulau Langerhans yang mendapatkan *patch* tanpa ekstrak etanol daun insulin (K-(T) dan K-(S)) dibandingkan dengan kelompok metformin. Kondisi ini, luas pulau Langerhans menjadi lebih kecil karena terjadi kerusakan dari pankreas. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan terjadinya hiperplasia dan hipertrofi pulau Langerhans, terutama sel β yang menyusun sebagian besar pulau Langerhans. Gambar 1 menunjukkan setelah pemberian *patch* tanpa ekstrak daun insulin, tampak terdapat nekrosis atau kerusakan sel sehingga tidak dapat diwarnai dengan Hematoksilin-eosin.

Tabel 5. Luas permukaan pankreas setelah pemberian *patch* ekstrak etanol daun insulin. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Hari ke-	K+	K-(T)	K-(S)	F1	F2	F3
7	1317 ^a ±326	577 ^b ±122	632 ^b ±179	1213 ^a ±495	1233 ^a ±426	1303 ^a ±453
14	1463 ^a ±629	861 ^b ±309	909 ^b ±356	1343 ^a ±373	1383 ^a ±386	1363 ^a ±393

Daun insulin memiliki banyak kandungan fenol. Tanaman yang kaya akan kandungan fenol memiliki potensi tinggi untuk menurunkan kadar gula darah. Kandungan fenol terbanyak dalam ekstrak hidroetanolik daun insulin antara lain: *quercetin*, *p-coumaric acid*, *caffeic acid*, *ferulic acid*, *protocatechuic acid* dan *chlorogenic acid* (Dos Santos *et al.*, 2017; Putri *et al.*, 2022). *Caffeic* dan *chlorogenic acid* diketahui memiliki karakteristik antioksidan dan menangkap radikal bebas yang dapat memperbaiki sel β pankreas, karena antioksidan ini merupakan komponen aktif yang penting dalam regulasi metabolisme glukosa. Phenolic memiliki efek memperbaiki toleransi glukosa dan resistensi insulin sehingga kandungan ini dapat memperbaiki kadar glukosa darah. *Chlorogenic acid* dan derivatnya merupakan salah satu antioksidan kompetitif penghambat *glucose 6 phosphate*, sehingga proses glikolisis dan glukoneogenesis dapat dihambat. Kandungan flavonoid yang merupakan senyawa polifenol memiliki karakteristik antioksidan yang dapat mengurangi stres inflamasi dan oksidatif, membersihkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga membantu mengurangi peradangan sel. Flavonoid ini berefek antioksidan dan antidiabetik melalui beberapa jalur lain seperti mengurangi apoptosis sel β pankreas, mempromosikan sekresi insulin, regulasi glukosa pada hepatosit, dan mengurangi resistensi insulin (Dos Santos *et al.*, 2017; Hachkova *et al.*, 2021; Baroni *et al.*, 2016).



Gambar 1. Gambaran histopatologi pankreas setelah perlakuan hari ke-14 (panah menunjukkan pulau Langerhans yang diamati). Keterangan: K+ = metformin per oral; K-(T) = patch tanpa ekstrak, mengandung Tween 60 sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = patch tanpa ekstrak, mengandung Span 80 sebagai peningkat penetrasi; F1 = patch dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = patch dengan ekstrak, mengandung Tween 60 sebagai peningkat penetrasi; F3 = patch dengan ekstrak, mengandung Span 80 sebagai peningkat penetrasi.

4. Kesimpulan

Pemberian *patch* transdermal ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dengan peningkat penetrasi Tween-60 dan Span-80 dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih dan gambaran hispatologi pankreas pada tikus putih.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas izin penggunaan Laboratorium Hewan Coba beserta fasilitas penunjang penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Ali, H. (2017). Transdermal Drug Delivery System & Patient Compliance. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 3(2), 47–48.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., dan Nissar, S. (2020). Pathophysiology of Diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174–188.
- Bariya, S. H., Gohel, M. C., Mehta, T. A., dan Sharma, O. P. (2012). Microneedles: An Emerging Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(1), 11–29. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x>
- Baroni, S., da Rocha, B. A., Oliveira de Melo, J., Comar, J. F., Caparroz-Assef, S. M., dan Bersani-Amado, C. A. (2016). Hydroethanolic Extract of *Smallanthus sonchifolius* leaves Improves Hyperglycemia of Streptozotocin Induced Neonatal Diabetic Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(5), 432–436.
- Cao, Y., Ma, Z. F., Zhang, H., Jin, Y., Zhang, Y., dan Hayford, F. (2018). Phytochemical Propertiess and Nutrigenomic Implications of Yacon as a Potential Source of Prebiotic: Current Evidence and Future Directions. *Foods*, 7(4), 59.
- De Oliveira, R. B., De Paula, D. A. C., Rocha, B. A., Franco, J. J., Gobbo-Neto, L., Uyemura, S. A., Dos Santos, W. F., dan Da Costa, F. B. (2011). Renal Toxicity Caused by Oral use of Medicinal Plants: The Yacon Example. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 434–441. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.019>
- Dos Santos, K. C., Bueno, B. G., Pereira, L. F., Francisqueti, F. V., Braz, M. G., Bincoletto, L. F., Da Silva, L. X., Ferreira, A. L. A., De Melo Stevanato Nakamune, A. C., Chen, C. Y. O., Blumberg, J. B., dan Corrêa, C. R. (2017). Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) Leaf Extract Attenuates Hyperglycemia and Skeletal Muscle Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6418048>
- El-Desouki, N. I., Basyony, M. A., Hegazi, M. M. A., dan El-Aama, M. (2015). *Moringa oleifera* Leaf Extract Ameliorates Glucose , Insulin and Pancreatic Beta Cells Disorder in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(3), 642–654.
- Ermawati, D. E., dan Prilantari, H. U. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 109. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.34525>
- Hachkova, H., Nagalievskaya, M., Soliljak, Z., Kanyuka, O., Kucharska, A. Z., Sokół-łętowska, A., Belonovskaya, E., Buko, V., dan Sybirna, N. (2021). Medicinal Plants *Galega officinalis* L. and Yacon Leaves as Potential Sources Of Antidiabetic Drugs. *Antioxidants*,

- 10(9), 1362. <https://doi.org/10.3390/antiox10091362>
- Karande, P., dan Mitragotri, S. (2009). Enhancement of Transdermal Drug Delivery via Synergistic Action of Chemicals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(11), 2362–2373. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2009.08.015>
- Kittrell, H. C., Mochel, J. P., Brown, J. T., Forseth, A. M. K., Hayman, K. P., Rajewski, S. M., Coetzee, J. F., Schneider, B. K., Ratliffe, B., Skoland, K. J., dan Karriker, L. A. (2020). Pharmacokinetics of Intravenous, Intramuscular, Oral, and Transdermal Administration of Flunixin Meglumine in Pre-wean Piglets. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 586.
- Ng, L. C., dan Gupta, M. (2020). Transdermal Drug Delivery Systems in Diabetes Management: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 13–25.
- Pandey, A. (2014). Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*, 2(113), 2-7.
- Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M., dan Roberts, M. S. (2015). Transdermal Patches: History, Development and Pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2179–2209. <https://doi.org/10.1111/bph.13059>
- Perwitasari, D., Adikusuma, W., Rikifani, S., Supadmi, W., dan Kaptein, A. (2014). Quality of Life and Adherence of Diabetic Patients in Different Treatment Regimens. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 3(4), 107–113. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2014.3.4.107>
- Prajapati, S. T., Patel, C. G., dan Patel, C. N. (2011). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *International Scholarly Research Notice*, 1–9.
- Putri, C. N., Rahardhian, M. R. R., dan Ramonah, D. (2022). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(1), 15.
- Russo, D., Valentão, P., Andrade, P. B., Fernandez, E. C., dan Milella, L. (2015). Evaluation of Antioxidant, Antidiabetic and Anticholinesterase Activities of *Smallanthus sonchifolius* Landraces and Correlation with their Phytochemical Profiles. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 17696–17718.
- Shabbir, M., Ali, S., Raza, M., Sharif, A., Akhtar, M. F., Manan, A., Fazli, A. R., Younas, N., dan Manzoor, I. (2017). Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Polymer on In Vitro Dissolution and Permeation of Bisoprolol Fumarate through Transdermal Patch. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(1), 187–197.
- Singh, V. K., Preeti, S., Ashutosh, M., Anand, P., dan Yadav, K. K. M. (2014). Piperine: Delightful Surprise to the Biological World, Made By Plant" Pepper" and a Great Bioavailability Enhancer for our Drugs and Supplements. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(6), 2084-2098.
- Singh, I., dan Morris, A. (2011). Performance of Transdermal Therapeutic Systems: Effects of Biological Factors. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(1), 4.
- Tadhi, N., Chopra, H., dan Sharma, G. K. (2021). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Methimazole. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(9), 4667–4672. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00811>
- Tang, Y., Weiss, T., Liu, J., Rajpathak, S., dan Khunti, K. (2020). Metformin adherence and Discontinuation among Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 20, 100225.
- World Health Organization (WHO). (2002). *WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005*. World Health Organisation Geneva, Available at http://www.wpro.who.int/health_technology/book_who_traditional_medicine_strategy_2002_2005.pdf
- Yan, M. R., Welch, R., Rush, E. C., Xiang, X., dan Wang, X. (2019). A Sustainable Wholesome Foodstuff; Health Effects and Potential Dietotherapy Applications of Yacon. *Nutrients*, 11(11), 2632. <https://doi.org/10.3390/nu11112632>

Yun, E. Y., Kim, H. S., Kim, Y. E., Kang, M. K., Ma, J. E., Lee, G. D., Cho, Y. J., Kim, H. C., Lee, J. D., Hwang, Y. S., dan Jeong, Y. Y. (2010). A Case of Anaphylaxis After the Ingestion of Yacon. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 2(2), 149–152.



© 2023 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/>).



***Moringa oleifera* L. Sebagai Suplemen Untuk Anemia Defisiensi Besi: Systematic Review**

Yudi Kandinata¹, Nikmatul Ikhrom Eka Jayani^{2*}, Krisyanti Budipramana² dan Fauna Herawati³

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya, Indonesia, 60293.

²Program Studi Sarjana Farmasi, Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya, Indonesia, 60293.

³Program Studi Sarjana Farmasi, Departemen Klinis Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya, Indonesia, 60293.

*email korespondensi: nikmatul.ikhrom@staff.ubaya.ac.id

Diterima 28 Januari 2022, Disetujui 30 Maret 2023, Dipublikasi 12 Mei 2023

Abstrak: Daun dari tanaman *Moringa oleifera* L. (kelor) memiliki efektivitas yang baik terhadap peningkatan kadar hemoglobin yang berkaitan dengan anemia defisiensi besi (kadar serum Fe yang rendah, peningkatan *Total Iron-Binding Capacity* (TIBC) dan feritin yang rendah). Penelitian ini merupakan *systematic review* yang bertujuan untuk menganalisis secara sistematis terkait penggunaan daun kelor untuk anemia defisiensi besi. Pencarian artikel yang digunakan untuk menyusun kajian menggunakan *database Pubmed, Science Direct, dan Google Scholar*, artikel yang digunakan dengan beberapa desain studi diantaranya *Quasi Experimental* dan *Randomized Controlled Trial* (RCT). Kualitas artikel dinilai dengan *Joanna Briggs Institute* (JBI) *checklist*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 3 artikel *Quasi Experimental* dan 4 artikel RCT yang memenuhi kriteria inklusi. Pemberian daun kelor dalam bentuk serbuk atau ekstrak daun pada subjek anak berusia di bawah 2 tahun (332 subjek), wanita usia produktif (129 subjek), dan wanita hamil/ menyusui (70 subjek) menunjukkan peningkatan kadar hemoglobin dengan rentang 0,3-2,6 g/dl selama pemberian 2 minggu-6 bulan. Kesimpulan dari *systematic review* menunjukkan bahwa daun kelor dapat meningkatkan kadar Hb pasien anemia pada subjek bayi < 2 tahun, remaja wanita/ wanita usia produktif dan pada wanita hamil/ wanita yang sedang menyusui. Daun kelor berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai suplemen pada anemia defisiensi besi.

Kata kunci: Anemia; defisiensi besi; efektivitas; *Moringa oleifera* L.

Abstract. *Moringa oleifera* L. as a Supplement for Iron Deficiency Anemia: Systematic Review. *Moringa oleifera* L. leaves have good effectiveness against increasing hemoglobin levels associated with iron deficiency anemia (low serum Fe levels, increased Total Iron-Binding Capacity (TIBC), and low ferritin levels). This study aimed to systematically analyze the use of Moringa leaves for iron deficiency anemia. methods to search an article used a *database* from Pubmed, Science Direct, and Google Scholar, and articles used with several study designs (Quasi-Experimental and Randomized Controlled Trials (RCT)). The quality of the article was assessed with the Joanna Briggs Institute (JBI) *checklist*. The results showed that there were 3 Quasi-Experimental studies and 4 RCT that met the inclusion. Powder of Moringa leaves or leaf extract that has been given to children under 2 years old (332 subjects), women of childbearing age (129 subjects), and pregnant/breastfeeding women (70 subjects) showed an increase in hemoglobin levels (0.3-2,6 g/dl) for 2 weeks-6 months of the administration. The conclusion from a *systematic review* showed that Moringa leaves can increase the hemoglobin level of patients infants under 2 years old, adolescent girls/women of

childbearing age, and pregnant women/ breastfeeding women. Moringa leaves have great potential to be developed as a supplement in iron deficiency anemia.

Keywords: Anemia; iron deficiency; effectivity; *Moringa oleifera* L.

1. Pendahuluan

World Health Organization (WHO) mencetuskan istilah anemia gizi pada tahun 1968 dan mendefinisikannya sebagai suatu kondisi di mana kadar hemoglobin (Hb) darah lebih rendah dari normal sebagai akibat dari kekurangan satu atau lebih nutrisi penting. Defisiensi nutrisi utama yang terjadi pada anemia meliputi defisiensi zat besi dan serum vitamin B-12 (Aggarwal *et al.*, 2020). Anemia defisiensi besi (ADB) merupakan masalah defisiensi nutrisi yang dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan anak-anak, *perimenopause* (wanita usia produktif), dan wanita hamil yang disebabkan oleh kurangnya zat besi dalam tubuh penderita (Cappellini *et al.*, 2020). Anemia defisiensi besi menyebabkan penurunan yang signifikan dalam produktivitas individu dengan mempengaruhi transportasi oksigen di seluruh jaringan. Defisiensi besi secara epidemiologi merupakan masalah gizi yang umum secara global dan mencapai pada tingkat epidemi di banyak negara berkembang (sekitar 25 % menurut data dari *World Health Organization* (WHO)).

Prevalensi anemia defisiensi besi di Indonesia masih sangat tinggi, terutama pada wanita hamil, anak balita, usia sekolah dan pekerja berpenghasilan rendah. Angka kejadian pada anak-anak Indonesia berkisar 40-50%. Hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) melaporkan kejadian anemia defisiensi besi sebanyak 48,1% pada kelompok usia balita dan 47,3% pada kelompok usia anak sekolah (Purnamasari, 2016). Faktor yang mempengaruhi ADB adalah produksi sel darah merah tidak memadai karena asupan makanan yang tidak mencukupi dan penyerapan zat besi. ADB juga dapat disebabkan oleh kehilangan darah yang berlebihan (misalnya, setelah perdarahan *postpartum*). Keadaan ini akan menyebabkan kelemahan, sehingga menjadi halangan untuk beraktivitas dan juga mengganggu kinerja kognitif, perilaku, dan pertumbuhan fisik bayi, prasekolah dan anak usia sekolah (Fitriany & Saputri, 2018; Goddard *et al.*, 2001).

Anemia defisiensi besi dapat dicegah dengan makan-makanan yang seimbang yaitu makanan yang menyediakan semua nutrisi (karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan mineral) seperti kacang-kacangan, sayuran hijau, buah-buahan, dan susu. Pengobatan yang umum digunakan adalah suplementasi zat besi secara oral, dimana idealnya suplementasi dikonsumsi sebelum pembuahan atau sesegera mungkin, untuk mengurangi risiko prematuritas dan berat badan lahir rendah (Abu-Ouf & Jan, 2015). Pengobatan alternatif dengan menggunakan bahan alam adalah dengan pengkonsumsian suplemen kelor. Serbuk daun kelor kaya akan berbagai mineral dan vitamin termasuk zat besi, vitamin A (karotenoid), dan vitamin C yang penting

untuk metabolisme zat besi. Kelor juga memiliki keuntungan tambahan dalam memecahkan berbagai masalah malnutrisi karena kaya akan semua asam amino esensial, yang merupakan bahan penyusun protein yang diperlukan untuk pertumbuhan sel (Shija *et al.*, 2019). Penelitian dengan *systematic review* ini akan menganalisis secara sistematis mengenai efektivitas *Moringa oleifera* L. untuk anemia defisiensi besi pada kelompok subjek anak dengan usia dibawah 2 tahun, wanita usia produktif dengan usia 15-49 tahun, dan wanita hamil, dengan parameter kadar Hemoglobin (Hb).

2. Metode

2.1. Pencarian literatur

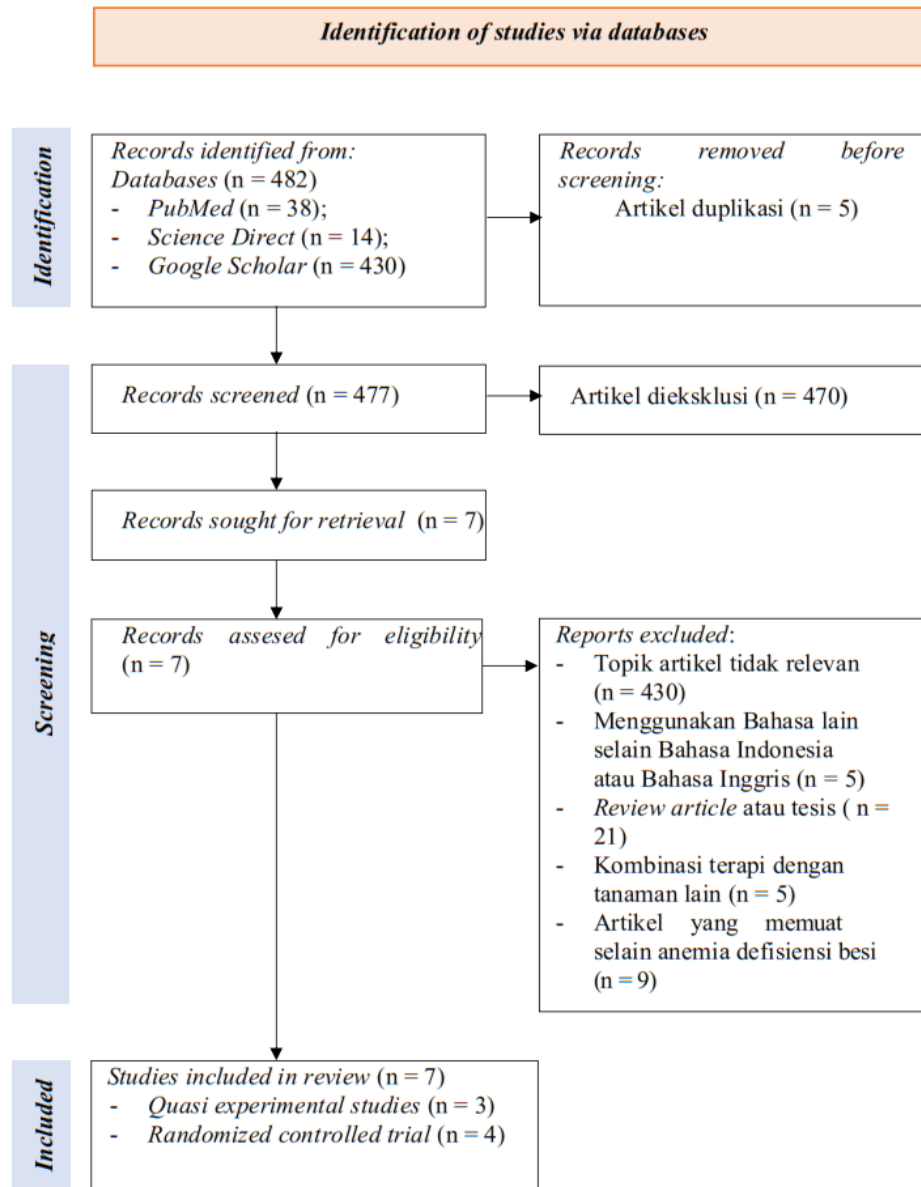
Pencarian literatur bertujuan untuk mendapatkan kumpulan artikel yang meneliti efektivitas *Moringa oleifera* L. terhadap peningkatan kadar Hb untuk mengatasi anemia defisiensi besi. Pencarian pada literatur ini menggunakan batasan tahun publikasi yaitu di atas tahun 2010 pada pencarian *database*. Sumber *database* pencarian literatur untuk *systematic review* ini meliputi *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Pencarian *database* dengan *Pubmed* dan *Science Direct* menggunakan kata kunci (“*Moringa oleifera* L.” OR “kelor”) AND (“Anemia” OR “Iron Deficiency Anemia”); (“Children” OR “Toddler”); (“Woman Reproductive Age”); (“Pregnancy”).

2.2. Seleksi artikel

Artikel yang terpilih menggunakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: artikel hasil pencarian sesuai *keyword* yang telah ditetapkan sebelumnya, artikel berasal dari *database PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*, artikel *full text* dan dapat diakses, subjek uji penelitian merupakan pasien anak berusia di bawah 2 tahun, wanita usia subur, serta wanita hamil dan menyusui yang mengalami anemia. Pasien menggunakan daun kelor baik berupa serbuk, ekstrak maupun ditambahkan langsung ke dalam makanan, dan artikel dengan tujuan penelitian terkait dengan efektivitas penggunaan kelor. Kriteria inklusi yang dimasukkan adalah *critical appraisal* dengan *Joanna Briggs Institute (JBI) checklist* yang harus masuk kriteria *include*, artikel diterbitkan pada jurnal dengan *impact factor* > 1, dimana menunjukkan seberapa banyak artikel tersebut disitasi/dikutip.

Kriteria eksklusi meliputi artikel tidak relevan dengan topik penelitian, menggunakan bahasa selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia, merupakan artikel *review/skripsi*, adanya kombinasi tanaman kelor dengan tanaman lain, dan artikel yang memuat selain anemia defisiensi besi. Artikel yang telah dikumpulkan, selanjutnya dilakukan *review* atau pengkajian oleh 2 *reviewer* yang berbeda, jika terdapat perbedaan persepsi maka didiskusikan dengan 2

reviewer lainnya. Diagram penelusuran artikel mengacu pada PRISMA 2020 *flow diagram*, yang disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. PRISMA 2020 *flow diagram* untuk penelusuran artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2.3. Kriteria mutu artikel

Kualitas jurnal dilihat dari *impact factor* dan reputasi jurnal menurut *Scopus Rank* untuk jurnal internasional dan *Sinta Rank* untuk jurnal nasional sebagaimana terlihat pada Tabel 1. Penentuan mutu artikel, dilakukan menggunakan *critical appraisal tools* yang diambil dari *tools* yang dikembangkan oleh *Joanna Briggs Institute* (JBI). Jawaban dari tiap pertanyaan yang telah tersedia akan mempengaruhi kualitas dari sebuah artikel. Jawaban “yes” menandakan bahwa artikel memiliki poin yang dibutuhkan dalam *checklist*. Jawaban “yes” semakin banyak maka kualitas suatu artikel semakin baik (*include*). Artikel dikatakan berkualitas baik apabila memiliki 75% jawaban “yes” dari total kriteria yang dibutuhkan pada *checklist*. Tabel 2

menunjukkan hasil pengulasan dengan JBI *checklist* pada tipe studi *Quasi Experimental*, dan Tabel 3 menunjukkan hasil pengulasan kualitas dengan JBI *checklist* pada tipe studi *Randomized Control Trial* (RCT).

Tabel 1. Kualitas jurnal dari *impact factor journal* dan reputasi jurnal menurut *Scopus Rank* untuk jurnal internasional dan *Sinta Rank* untuk jurnal nasional.

Kode Artikel	Penulis	Tahun Artikel	Nama Jurnal	Reputasi	Impact Factor	Kualitas
ID 1	Shija <i>et al</i>	2019	<i>Food Science & Nutrition</i>	Q2	5	Baik
Hadju ID 2	Boateng <i>et al</i>	2019	<i>Food science & nutrition</i>	Q2	2	Baik
ID 3	Indriani <i>et al</i>	2019	<i>Media Pharmaceutica Indonesiana</i>	S4	2	Baik
ID 4	Suzana <i>et al</i>	2017	<i>Journal of Young Pharmacists</i>	Q2	15	Baik
ID 5	Mustapa <i>et al</i>	2020	<i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i>	Q3	3	Baik
ID 6	Estiyani <i>et al</i>	2017	<i>Belitung Nursing Journal</i>	S4	9	Baik
ID 7	Hadju <i>et al</i>	2020	<i>Australian Journal of Herbal and Naturopathic Medicine</i>	Q2	3	Baik

Tabel 2. Hasil analisis kualitas artikel (*quasi experimental studies checklist*) (The Joanna Briggs Institute, 2017a).

Kode Artikel	Penulis	Subjek Uji	Pertanyaan								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
ID 1	(Shija <i>et al.</i> , 2019)	Anak berusia <2 tahun	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
ID 3	(Indriani <i>et al.</i> , 2019)	Wanita usia produktif	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
ID 6	(Estiyani <i>et al.</i> , 2017)	Ibu hamil dan menyusui	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes

2.4. Analisis data

Artikel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 7 artikel dan memenuhi kriteria bermutu baik setelah dilakukan *critical appraisal* untuk diulas secara sistematis. Subjek penelitian yang diteliti dari ke 7 artikel tersebut adalah anak-anak berusia di bawah 2 tahun, wanita usia produktif, dan ibu hamil. Data *outcome* mencakup peningkatan kadar Hb, yang dinilai dari pemberian daun kelor baik dalam bentuk serbuk maupun ekstrak dalam kurun waktu dan dosis yang berbeda. Tabel 4 menunjukkan karakteristik artikel yang digunakan dalam analisis *systematic review*.

Tabel 3. Hasil analisis kualitas artikel (*randomized controlled trial checklist*) (The Joanna Briggs Institute, 2017b). Keterangan: Y = Yes, N = No.

Kode Artikel	Penulis	Subjek Uji	Pertanyaan												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ID 2	(Boateng <i>et al.</i> , 2019)	Anak berusia <2 tahun	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
ID 4	(Suzana <i>et al.</i> , 2017)	Wanita usia produktif	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
ID 5	(Mustapa <i>et al.</i> , 2020)	Wanita usia produktif	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
ID 7	(Hadju <i>et al.</i> , 2020)	Ibu hamil dan menyusui	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

3. Hasil dan Pembahasan

Pengobatan anemia selain menggunakan obat sintetik anti-anemia seperti mengkonsumsi zat besi, asam folat, ataupun vitamin B12, juga dapat dilakukan dengan penggunaan obat tradisional. Penelitian terkait penggunaan herbal sebagai terapi untuk anemia defisiensi besi belum banyak dilaporkan, tanaman yang memiliki potensi antara lain adalah kelor (*Moringa oleifera* L.), ubi jalar (*Ipomoea batatas* L.), bayam (*Amaranthus*), kelabet (*Trigonella foenum-graecum*) dan sayuran berdaun hijau tua dimana kaya akan zat besi, yang membantu dalam pembentukan sel darah merah dan meningkatkan produksi hemoglobin (Cotoraci *et al.*, 2021; Saha *et al.*, 2018).

Penelitian terkait dengan penggunaan *Moringa oleifera* L. (kelor) secara klinis untuk peningkatan kadar Hb ini sudah cukup banyak, diantaranya setelah dilakukan pencarian literatur terdapat 7 penelitian dengan jenis penelitian *Quasi Experimental* dan *Randomized Clinical Trial* (RCT), dimana didapatkan hasil bahwa seluruh penelitian menunjukkan peningkatan kadar Hb dalam kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Literatur dari 7 penelitian, 2 penelitian yang dilakukan dengan subjek anak-anak dengan usia di bawah 2 tahun. Penelitian *Quasi Experimental* oleh Shija *et al.*, (2019), jumlah sampel dari kelompok perlakuan sebanyak 43 anak menunjukkan peningkatan kadar Hb yang signifikan sebanyak 2,6 g/dl dibandingkan dengan kelompok kontrol. Persentase keefektifan meningkat 1,3% dengan dosis pemberian 3 sendok makan yang setara dengan 25 g serbuk daun kelor. Penelitian *Randomized Controlled Trial* oleh Boateng *et al.*, (2019), menunjukkan hasil bahwa pemberian kelor sebanyak 5 g/hari selama 4 bulan memberikan peningkatan kadar Hb 0,31 g/dl. Kedua penelitian menunjukkan hasil peningkatan kadar Hb setelah diberikan serbuk daun kelor sebagai suplemen pada MPASI.

Tabel 4. Karakteristik artikel penelitian *Moringa oleifera* L. pada anemia defisiensi besi.

Kode Artikel	Judul	Penulis	Tujuan	Metode	Jumlah Sampel	Karakteristik Sampel Penelitian
ID 1	<i>Effect of Moringa oleifera leaf powder supplementation on reducing anemia in children below two years in Kisarawe District, Tanzania</i>	(Shija et al., 2019)	Meneliti pengaruh suplementasi serbuk daun kelor dalam mengurangi anemia pada anak di bawah 2 tahun	Quasi Experimental	95	Anak dibawah usia 2 tahun (6-17 bulan), dengan kondisi Hb <11 g/dl; anak dengan kadar Hb <6 g/dl dikeluarkan dari penelitian.
ID 2	<i>Effect of complementary foods fortified with Moringa oleifera leaf powder on hemoglobin concentration and growth of infants in the Eastern Region of Ghana</i>	(Boateng et al., 2019)	Menguji pengaruh pemberian makanan pendamping yang telah ditambahkan <i>Moringa Leaf Powder</i> (MLP) pada perubahan kadar hemoglobin dan pertumbuhan bayi.	Randomized Controlled Trial	237	Bayi berusia antara 8 dan 12 bulan; menerima ASI; tidak memiliki kelainan bawaan
ID 3	Pengaruh Pemberian Edukasi Gizi dan Kapsul Serbuk Daun Kelor (<i>Moringa oleifera</i> L.) terhadap Kenaikan Kadar Hemoglobin Remaja Putri di Universitas Pakuan	(Indriani et al., 2019)	Menilai pengaruh pemberian edukasi gizi dan kapsul serbuk daun kelor terhadap kenaikan hemoglobin remaja putri penderita anemia, serta membandingkan pengetahuan anemia responden sebelum dan sesudah edukasi.	Quasi Experimental	50	Remaja putri (18-24 tahun) yang menderita anemia di luar siklus menstruasi, dengan nilai Hb 10-11 g/dl.
ID 4	<i>Effect of Moringa oleifera Leaves Extract Against Hematology and Blood Biochemical Value of Patients with Iron Deficiency Anemia</i>	(Suzana et al., 2017)	Mengkaji khasiat ekstrak daun kelor sebagai penambah dan suplemen zat besi untuk membantu mengatasi anemia di masyarakat.	Randomized Controlled Trial	44	Wanita berusia 16-49 tahun, dengan kadar Hb 8-12 g/dl (bukan wanita hamil).
ID 5	<i>The Effect of Moringa oleifera to Hemoglobin Levels of Preconception Women in the Health Center Tibawa District Tibawa, Gorontalo</i>	(Mustapa et al., 2020)	Mengkaji pengaruh pemberian ekstrak daun kelor terhadap kadar hemoglobin ibu prakonsepsi di wilayah Puskesmas Tibawa.	Randomized Controlled Trial	35	<i>Preconception woman</i> (15-35 tahun), menderita anemia ringan- sedang dengan kadar hemoglobin <10 g/dl-7 g/dl.
ID 6	<i>The Effect Of Moringa oleifera Leaves On Change In Blood Profile In Postpartum Mothers</i>	(Estiyani et al., 2017)	Mengetahui pengaruh kelor terhadap profil darah (hemoglobin, hematokrit, eritrosit, dan trombosit) pada <i>postpartum mother</i> .	Quasi Experimental	30	<i>Postpartum mother</i> (usia 20 - 35 tahun), dengan rata-rata kadar hemoglobin 10-11 g/dl.
ID 7	<i>Moringa oleifera leaf powder supplementation improved the maternal health and birth weight: a randomised controlled trial in pregnant women</i>	(Hadju et al., 2020)	Menilai pengaruh serbuk daun kelor terhadap kesehatan ibu dan berat badan bayi yang dilahirkan.	Randomized Controlled Trial	40	Wanita berusia 20-35 tahun dengan usia kehamilan 29-31 minggu, kadar hemoglobin 10-11g/dl.

Tabel 5. Efektivitas *Moringa oleifera* L. pada pasien dengan anemia defisiensi besi.

Kode Artikel	Bentuk sediaan, dosis, dan lama waktu pemberian	Kelompok Sampel	Waktu Pengukuran	Mean Hb $\pm$ SD (g/dl) atau Δ Mean Hb (g/dl)*	Hasil	Author
ID 1	Serbuk suplemen Makanan Pendamping ASI (MPASI), 3 sendok makan (setara 25 g serbuk daun kelor/ hari).Pemberian selama 6 bulan.	Perlakuan (n=43)	Pre treatment	8,3 $\pm$ 1,6	Kadar rata-rata Hb meningkat dari 8,3 g/dl menjadi 10,9 g/dl, dimana lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Uji statistika menunjukkan perbedaan bermakna antar kedua kelompok (p- value = 0,002)	(Shija et al., 2019)
			Post treatment	10,9 (95% CI: 10,2 - 11,4)		
		Kontrol placebo (n=52)	Pre treatment	7,9 $\pm$ 1,3		
			Post treatment	9,4 (95% CI: 7,8 - 10,1)		
ID 2	Serbuk <i>Moringa oleifera</i> L. sebagai fortifikasi pada MPASI sebanyak 5 g. Pemberian selama 4 bulan.	Perlakuan (n= 74) MPASI + serbuk kelor	Post treatment	0,31 $\pm$ 1,36*	Kenaikan kadar Hb 0,31 $\pm$ 1,36 g/dl dari nilai awal. Pemberian serbuk <i>Moringa oleifera</i> sebagai fortifikasi pada sediaan MPASI meningkatkan kadar Hb pada subjek balita meskipun dalam penelitian ini kelompok kontrol yang diberikan MPASI sereal menunjukkan peningkatan yang lebih tinggi dari nilai awal.	(Boateng et al., 2019)
		Kontrol (n = 83) MPASI sereal	Post treatment	0,43 $\pm$ 1,40*		
ID 3	Bentuk sediaan kapsul ekstrak daun kelor dengan dosis sehari 3x1 tablet (700mg / kapsul).Pemberian selama 30 hari.	Perlakuan (n= 25)	Pre treatment	10,65 $\pm$ 0,69	Kadar rata-rata Hb meningkat dari 10,65 g/dl menjadi 12,40 g/dl. Uji statistika menunjukkan perbedaan bermakna (p- value = 0,000). Selisih kadar Hb pada kelompok perlakuan sebesar 1,76 g/dl, sedangkan untuk kelompok kontrol yang menerima placebo hanya meningkat 0,72 g/dl	(Indriani et al., 2019)
			Post treatment	12,40 $\pm$ 0,59		
		Kontrol placebo (n= 25)	Pre treatment	11,18 $\pm$ 0,51		
			Post treatment	11,90 $\pm$ 0,42		
ID 4	Bentuk sediaan tablet ekstrak air daun kelor 700 mg/ tablet diberikan dengan dosis 2 tablet / hari.Pemberian selama 3 minggu.	Perlakuan (n= 17) Tablet kelor + suplemen Ferrous sulfate 200 mg/ tablet	Pre treatment	10,58 $\pm$ 1,36	Kadar rata-rata Hb meningkat dari 10,58 g/dl menjadi 11,37 g/dl. Uji statistika menunjukkan perbedaan bermakna (p- value = 0,001) pada kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol juga menunjukkan peningkatan kadar Hb dari 10,93 g/dl menjadi 11,57 g/dl (p- value = 0,004). Uji statistika antar kelompok	(Suzana et al., 2017)
			Post treatment	11,37 $\pm$ 1,46		
		Kontrol (n = 18) Suplemen	Pre treatment	10,93 $\pm$ 1,02		

Kode Artikel	Bentuk sediaan, dosis, dan lama waktu pemberian	Kelompok Sampel	Waktu Pengukuran	Mean Hb $\pm$ SD (g/dl) atau Δ Mean Hb (g/dl)*	Hasil	Author
		Ferrous sulfate 200 mg/ tablet	Post treatment	11,57 $\pm$ 1,12	menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p- value = 0,594)	
ID 5	Bentuk sediaan kapsul <i>Moringa oleifera</i> L. (dosis tidak dituliskan).Pemberian selama 6 minggu.	Perlakuan (n= 22) Kapsul <i>Moringa oleifera</i> L	Pre treatment	9,05 $\pm$ 1,046	Kadar rata-rata Hb meningkat dari 9,05 g/dl menjadi 10,59 g/dl. Uji statistika menunjukkan perbedaan bermakna (p- value = 0,000) pada kelompok perlakuan. Selisih kadar Hb pada kelompok perlakuan sebesar 1,54 g/dl, sedangkan untuk kelompok kontrol hanya meningkat 0,22 g/dl. Uji statistika antar kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna (p- value = 0,005)	(Mustapa et al., 2020)
			Post treatment	10,59 $\pm$ 1,054		
		Kontrol (n= 22) Tablet Multi macronutrient (MMN) (60 mg FeSO ₄ dan 0,25 mg asam folat)	Pre treatment	9,55 $\pm$ 0,912		
			Post treatment	9,77 $\pm$ 0,973		
ID 6	Bentuk sediaan kapsul daun kelor (250 mg/kapsul) dengan dosis 2 kapsul/hari.Pemberian selama 14 hari.	Perlakuan (n=15) Tablet Fe + Kapsul <i>Moringa oleifera</i> L	Pre treatment	10,8933 $\pm$ 0,96693	Kadar rata-rata Hb meningkat dari 10,8933 g/dl menjadi 11,9467 g/dl pada kelompok perlakuan yang mendapat tambahan kapsul kelor. Kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan Hb sebanyak 1,0534 g/dl, sedangkan kelompok kontrol hanya 0,1600 g/dl. Uji statistika antar kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna (p- value = 0,034)	(Estiyani et al., 2017)
			Post treatment	11,9467 $\pm$ 1,77907		
		Kontrol (n= 15) Tablet Fe	Pre treatment	10,9000 $\pm$ 1,26604		
			Post treatment	11,0600 $\pm$ 1,30865		
ID 7	Bentuk sediaan kapsul MOLP (500mg/kapsul) dengan dosis 4 kapsul/hari.Pemberian selama 2 bulan.	Perlakuan (n= 20) Kapsul <i>Moringa oleifera</i> leaf powder (MOLP)	Pre treatment	10,22 $\pm$ 0,21	Kadar rata-rata Hb meningkat dari 10,22 g/dl menjadi 11,68 g/dl. Uji statistika menunjukkan perbedaan bermakna (p- value = 0,001) pada kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan Hb sebanyak 1,46 g/dl, sedangkan kelompok kontrol hanya 0,75 g/dl. Uji statistika antar kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna (p- value = 0,001). MOLP dapat digunakan sebagai alternatif dalam mengatasi anemia defisiensi besi.	(Hadju et al., 2020)
			Post treatment	11,68 $\pm$ 0,40		
		Kontrol (n=20) Kapsul IFA (Iron Folic Acid) (Fe 60mg dan asam folat 400 mcg)	Pre treatment	10,20 $\pm$ 0,20		
			Post treatment	10,95 $\pm$ 0,38		

Anemia pada usia 6 bulan hingga 12 tahun, dalam kondisi moderate memiliki kadar Hb < 10 g/dl, paling umum disebabkan karena kekurangan zat besi, vitamin B12 dan asam folat. Enam bulan pertama, bayi dengan berat lahir normal cukup bulan memiliki simpanan yang cukup di dalam tubuh untuk memenuhi kebutuhan fisiologisnya, setelah usia 6 bulan, terjadi penipisan simpanan, asupan vitamin dan mineral yang buruk dan kebutuhan yang meningkat karena pertumbuhan dan perkembangan yang cepat membuat bayi rentan terkena anemia (Patel & Patel, 2019). Penyebab lain dikarekana pasokan zat besi, dimana pada tahun pertama untuk anak dengan berat badan lahir normal berkisar antara 0,55 mg/hari sampai 0,75 mg/hari, sedangkan dengan berat badan lahir rendah, dimana resiko akan anemia juga meningkat, dalam tahun pertama harus menerima suplemen zat besi 2 mg/kg/hari.

Bayi yang mendapat asupan dari ASI saja, maka perlu adanya tambahan nutrisi dari luar berupa MPASI, hal ini dikarenakan bioavailabilitas ASI tinggi, sehingga penyerapan ke dalam tubuh rendah (0,2 mg/L) (Joo *et al.*, 2016). Pemberian kelor sebagai tambahan pada MPASI, punya potensi, karena secara teoritis jumlah kandungan zat besi di dalam kelor sebesar 490 mg/kg (Moyo *et al.*, 2011), dimana 3 kali zat besi dalam bayam, sehingga pemberian suplemen dalam bentuk serbuk dari daun kelor dapat digunakan sebagai suplemen untuk memperbaiki kebutuhan akan zat besi, yang tidak dapat tercukupi hanya dengan pemberian ASI. Kebutuhan zat besi yang meningkat, serta defisit zat besi ini dapat mengakibatkan gangguan kognitif dan keterlambatan perkembangan saraf pada jangka pendek dan panjang (Jullien, 2021).

Penelitian terkait penggunaan kelor dengan subjek remaja putri/wanita produktif berusia antara 15-49 tahun dilaporkan pada 3 penelitian. Penelitian *Quasi Experimental* dari Indriani *et al.*, (2019) membandingkan antara kelompok yang mendapatkan kapsul kelor (700 mg/kapsul) dosis 3x1 tablet/hari selama 30 hari (perlakuan) dengan kelompok placebo (kontrol). Hasilnya yaitu terjadi peningkatan sebanyak 1,76 g/dl pada kelompok perlakuan. Penelitian *Randomized Controlled Trial* dari Suzana *et al.*, (2017) membandingkan antara kelompok yang mendapatkan tablet ekstrak air daun *Moringa oleifera* L. (700 mg/tablet) dosis 2x1 tablet/hari selama 21 hari sebagai tambahan pada pasien yang mendapatkan 200 mg ferrous sulfate (perlakuan) dengan kelompok yang mendapatkan 200 mg ferrous sulfate (kontrol). Kedua kelompok menunjukkan peningkatan kadar Hb dengan selisih peningkatan antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berturut-turut sebesar 0,79 g/dl dan 0,64 g/dl. Penelitian *Randomized Controlled Trial* dari Mustapa *et al.*, (2020), membandingkan antara kelompok yang mendapatkan kapsul kelor (dosis tidak dituliskan) selama 45 hari (perlakuan) dengan *Tablet Multi Makronutrient* (MMN) yang mengandung 60 mg FeSO₄ dan 0,25 mg asam folat (kontrol). Peningkatan kadar Hb rata-rata pada kelompok perlakuan sebesar 1,54 g/dl, sedangkan kelompok kontrol hanya 0,22 g/dl. Ketiga penelitian menunjukkan hasil peningkatan

kadar Hb setelah diberikan serbuk daun kelor maupun ekstrak daun sebagai suplemen tambahan pada pasien wanita usia produktif yang mengalami anemia. Pemberian kelor dapat memperbaiki kadar Hb dengan subjek penelitian wanita dengan usia produktif (15-49 tahun), dengan kriteria eksklusi tidak sedang melahirkan dan menyusui. Efektivitas *Moringa oleifera* L. pada pasien dengan anemia defisiensi besi ditunjukkan pada Tabel 5.

Anemia pada wanita usia produktif disebabkan oleh peningkatan kebutuhan zat besi yang dipercepat selama masa remaja, dikarenakan aktivitas yang padat, sehingga pada umumnya mereka mengalami kekurangan gizi akibat pola makan yang tidak teratur, siklus menstruasi yang tidak stabil, dimana jika siklus menstruasi >35 hari disebabkan karena kekurangan gizi dan anemia yang sudah ada, sedangkan jika siklus menstruasi <21 hari mungkin dikarenakan kehilangan darah menstruasi yang banyak, asupan makanan yang kurang, dan peningkatan kebutuhan zat besi dan kurangnya kesadaran tentang anemia (Ganapathi & Kumar, 2017).

Penelitian mengenai pemberian kelor dengan subjek penelitian ibu hamil dan menyusui, dengan kriteria inklusi dimana kadar Hb <11 g/dl untuk kehamilan pada trimester pertama dan ketiga, <10,5 untuk trimester kedua, dan <12 g/dl untuk ibu menyusui/ *postpartum period* (Di Renzo *et al.*, 2015). Penelitian pertama dari Estiyani *et al.*, (2017), membandingkan kelompok yang menerima tablet zat besi dan kapsul serbuk daun kelor (250 mg/kapsul) dosis 2 kapsul/hari selama 14 hari adalah (perlakuan) dengan tablet zat besi(kontrol). Subjek penelitian adalah *postpartum mother* usia 20-35 tahun. Kedua kelompok menunjukkan peningkatan kadar Hb dengan selisih peningkatan antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berturut-turut sebesar 1,0534 g/dl dan 0,1600 g/dl. Penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan kapsul kelor sebagai terapi tambahan untuk anemia terbukti meningkatkan kadar Hb secara bermakna. Penelitian Hadju *et al.*, (2020), membandingkan antara kapsul MOLP (500 mg/kapsul) serbuk daun dosis 4 kapsul/hari selama 2 bulan (perlakuan) dengan kapsul IFA (*Iron Folic Acid*) yang mengandung zat besi 60 mg dan asam folat 400 mcg (kontrol). Kedua kelompok menunjukkan peningkatan kadar Hb dengan selisih peningkatan antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol berturut-turut sebesar 1,46 g/dl dan 0,75 g/dl. MOLP dapat digunakan sebagai alternatif dalam mengatasi anemia defisiensi besi. Kedua penelitian menunjukkan hasil peningkatan kadar Hb setelah diberikan serbuk daun kelor sebagai terapi maupun suplemen tambahan pada subjek ibu hamil dan menyusui.

Penyebab anemia pada subjek penelitian ibu hamil yaitu kekurangan zat besi mikro, folat, dan vitamin A dan B12, infeksi parasit seperti malaria dan cacing tambang atau infeksi kronis seperti TB dan HIV. Hal lainnya karena ada perubahan fisiologis selama kehamilan, dimana volume plasma 40-45% dan volume darah 15% lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak hamil, jumlah darah yang tidak seimbang menciptakan anemia fisiologis selama kehamilan.

Sedangkan untuk ibu menyusui, potensi anemia dikarenakan adanya kurangnya zat besi selama menyusui serta kehilangan darah saat melahirkan. Penelitian telah menunjukkan bahwa, kualitas ASI ditentukan dari jumlah simpanan zat besi di dalam tubuh. Selain itu, ibu menyusui sangat rentan terhadap deplesi zat besi jika asupan energi dan nutrisi dalam makanannya tidak mencukupi (Alemayehu, 2017). Dengan kedua penelitian di atas, terbukti pemberian kelor yang telah diekstrak dalam bentuk kapsul dapat meningkatkan kadar Hb.

Ketujuh artikel yang telah diulas secara sistematis menunjukkan potensi besar kelor untuk dikembangkan sebagai suplemen pada anemia defisiensi besi. Potensi besar yang dimiliki oleh tanaman kelor, karena disamping memiliki kandungan Fe (zat besi) yang tinggi, kelor dalam kondisi kering juga memiliki protein yang tinggi, sekitar sekitar 27-33 g/100 g yang berperan penting dalam pembentukan kadar Hb, dan berkontribusi dalam aktivitas eritropoetin, serta membantu orang yang tidak mendapatkan protein dari susu seperti vegan. Kelor juga memiliki Vitamin E, sekitar 108-113 mg/100 g, sebagai antioksidan yang berdampak pada permeabilitas zat besi dan membantu sel menetralkan efek radikal bebas. Kelor dengan segala potensinya, dapat dijadikan dalam berbagai bentuk, baik sebagai makanan terfortifikasi seperti sereal, nugget, keripik, sehingga dapat dikonsumsi oleh segala macam usia yang berfungsi sebagai peningkat kadar zat besi harian di dalam tubuh, selain itu direkomendasikan daunnya disajikan dengan cara direbus, dimasak, atau dipanaskan (untuk meningkatkan aktivitas antioksidan daun dan availabilitasnya karena interaksi dengan polifenol berkurang sehingga zat besi bebas meningkat) atau dalam bentuk serbuk, karena kandungan zat besinya 3 kali lebih tinggi daripada dalam kondisi segar.

4. Kesimpulan

Kajian efektivitas pemberian daun kelor sebagai suplemen untuk anemia defisiensi besi menunjukkan dua penelitian RCT dengan dosis 700 mg/kapsul, sebanyak 3-4 kali sehari selama 2 bulan untuk wanita hamil dan selama 6 minggu untuk wanita usia produktif memberikan peningkatan kadar Hb yang signifikan. Dua penelitian RCT lainnya, kelor diberikan dalam dosis 2 kali sehari, dengan kandungan 700 mg/kapsul selama 1 bulan (dibandingkan dengan FeSO_4) dan dalam bentuk serbuk sebanyak 5 g menunjukkan peningkatan kadar Hb walaupun secara statistika tidak signifikan. Penelitian dengan desain *Quasi Experimental*, tiga artikel dengan dosis dimulai dari 250 mg/kapsul, sebanyak 2x sehari, selama 14 hari untuk wanita pasca melahirkan, 700 mg/tablet, sebanyak 3x sehari, selama 1 bulan untuk wanita usia produktif dan dalam bentuk serbuk, 25 g sehari selama 6 bulan untuk anak < 2 tahun menunjukkan adanya peningkatan kadar Hb yang signifikan. Ketujuh artikel yang telah diulas secara sistematis menunjukkan bahwa kelor dapat meningkatkan kadar Hb pasien anemia pada subjek bayi < 2 tahun, remaja wanita/ wanita usia produktif dan pada wanita hamil/ wanita yang

sedang menyusui. Kelor berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai suplemen pada anemia defisiensi besi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya yang telah mendanai Penelitian Internal sesuai dengan kontrak Nomor: Nomor: 050/ST-Lit/LPPM-01/FF/V/2020.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Abu-Ouf, N. M., dan Jan, M. M. (2015). The Impact of Maternal Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia on Child's Health. *Saudi Medical Journal*, 36(2), 146. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289>
- Aggarwal, A., Aggarwal, A., Goyal, S., dan Aggarwal, S. (2020). Iron-Deficiency Anemia among Adolescents: A Global Public Health Concern. *International Journal of Advanced Community Medicine*, 3(2), 35-40. <https://doi.org/10.33545/comed.2020.v3.i2a.148>
- Alemayehu, M. (2017). Factors Associated with Anemia among Lactating Mothers in Subsistence Farming Households from Selected Districts of Jimma Zone, South Western Ethiopia: A Community Based Cross-Sectional Study. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 07(03). <https://doi.org/10.4172/2155-9600.1000595>
- Boateng, L., Quarpong, W., Ohemeng, A., Asante, M., dan Steiner-Asiedu, M. (2019). Effect of Complementary Foods Fortified with *Moringa oleifera* Leaf Powder on Hemoglobin Concentration and Growth of Infants in the Eastern Region of Ghana. *Food science & nutrition*, 7(1), 302-311. <https://doi.org/10.1002/fsn3.890>
- Cappellini, M. D., Musallam, K. M., dan Taher, A. T. (2020). Iron Deficiency Anaemia Revisited. *Journal of Internal Medicine*, 287(2), 153-170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
- Cotoraci, C., Ciceu, A., Sasu, A., dan Hermenean, A. (2021). Natural Antioxidants in Anemia Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1883. <https://doi.org/10.3390/ijms22041883>
- Di Renzo, G. C., Spano, F., Giardina, I., Brillo, E., Clerici, G., dan Roura, L. C. (2015). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Women's Health*, 11(6), 891-900. <https://doi.org/10.2217/whe.15.35>
- Estiyani, A., Suwondo, A., Rahayu, S., Hadisaputro, S., Widyawati, M. N., dan Susiloretni, K. A. (2017). The Effect of *Moringa oleifera* Leaves on Change in Blood Profile in Postpartum Mothers. *Belitung Nursing Journal*, 3(3), 191-197. <https://doi.org/10.33546/bnj.104>
- Fitriany, J., dan Saputri, A. I. (2018). Anemia Defisiensi Besi. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 4(2).
- Ganapathi, K. C., dan Kumar, K. S. (2017). A Cross-Sectional Study of Anemia among Women of Reproductive Age Group (15-49 Years) in a Rural Population of Tamil Nadu. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 6(3), 524-530. <https://doi.org/10.5455/ijmsph.2017.0954915092016>
- Goddard, W. P., Murray, I., Long, R. G., Scott, B., Barton, R., Salman, M., Frewin, R., Provan, D., dan Henson, A. (2001). Iron Deficiency Anaemia. *BMJ*, 314(7096), 1759. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7096.1759>
- Hadju, V., Marks, G. C., Nontji, W., Abdul Hafid, R., dan Arundhana, A. I. (2020). *Moringa oleifera* Leaf Powder Supplementation Improved the Maternal Health and Birth Weight:

- A Randomised Controlled Trial in Pregnant Women. *Australian Journal of Herbal and Naturopathic Medicine*, 32(3), 94-101.
- Indriani, L., Zaddana, C., Nurdin, N. M., dan Sitinjak, J. S. M. (2019). Pengaruh Pemberian Edukasi Gizi dan Kapsul Serbuk Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Kenaikan Kadar Hemoglobin Remaja Putri di Universitas Pakuan. *Media Pharmaceutica Indonesiana*, 2(4), 200-207. <https://doi.org/10.24123/mpi.v2i4.2109>
- Joo, E. Y., Kim, K. Y., Kim, D. H., Lee, J. E., dan Kim, S. K. (2016). Iron Deficiency Anemia in Infants and Toddlers. *Blood Research*, 51(4), 268. <https://doi.org/10.5045/br.2016.51.4.268>
- Jullien, S. (2021). Screening of Iron Deficiency Anaemia in Early Childhood. *BMC Pediatrics*, 21, 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02725-w>
- Moyo, B., Masika, P. J., Hugo, A., dan Muchenje, V. (2011). Nutritional Characterization of Moringa (*Moringa oleifera* Lam.) Leaves. *African Journal of Biotechnology*, 10(60), 12925-12933. <https://doi.org/10.5897/ajb10.1599>
- Mustapa, Y., Hadju, V., Indriasari, R., Hidayanti, H., Sirajuddin, S., dan Russeng, S. S. (2020). The Effect of *Moringa oleifera* to Hemoglobin Levels of Preconception Women in the Health Center Tibawa District Tibawa, Gorontalo. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(T2), 104-108. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5201>
- Patel, A. H., dan Patel, P. K. (2019). Study of Anemia in Hospitalised Infants with Special Reference to its Risk Factors. *Pediatric Review: International Journal of Pediatric Research*, 6(10), 527-533. <https://doi.org/10.17511/ijpr.2019.i10.06>
- Purnamasari, R. (2016). Anemia Kekurangan Zat Besi. *Ikatan Dokter Anak Indonesia*.
- Saha, U., Dharwadkar, P. S., Sur, S., Vishaharini, V., dan Malleshappa, M. (2018). Plant Extracts as an Astounding Remedy to Anemia-A review. *Annals of Plant Sciences*, 7(4), 2166-71. <https://doi.org/10.21746/aps.2018.7.4.16>
- Shija, A. E., Rumisha, S. F., Oriyo, N. M., Kilima, S. P., dan Massaga, J. J. (2019). Effect of *Moringa Oleifera* Leaf Powder Supplementation on Reducing Anemia in Children below Two Years in Kisarawe District, Tanzania. *Food Science & Nutrition*, 7(8), 2584-2594.
- Suzana, D., Suyatna, F. D., Andrajati, R., Sari, S. P., dan Mun'im, A. (2017). Effect of *Moringa oleifera* Leaves Extract against Hematology and Blood Biochemical Value of Patients with Iron Deficiency Anemia. *Journal of Young Pharmacists*, 9(1), S79. <https://doi.org/10.5530/jyp.2017.1s.20>
- The Joanna Briggs Institute. (2017a). *Checklist for Quasi-Experimental Studies*. In *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*. Available from: http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Quasi-Experimental_Appraisal_Tool2017.pdf
- The Joanna Briggs Institute. (2017b). *Checklist for Randomized Controlled Trials*. In *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools Checklist for Randomized Controlled Trials*. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html> <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html> <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>



Analisis Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Apoteker Terkait Penggunaan Telefarmasi: Studi Cross-Sectional

Dewi Latifatul Ilma^{1*}, Ika Mustikaningtias¹, Irhamna Yulia Nikma Salsabila², Nia Kurnia Sholihat² dan Damairia Hayu Parmasari³

¹Program Pendidikan Profesi Apoteker, Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno No.41, Purwokerto, Indonesia, 53123.

²Program Studi Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno No.41, Purwokerto, Indonesia, 53123.

³Jurusan Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Soeparno No.41, Purwokerto, Indonesia, 53123.

*email korespondensi: dewilatifatulilma@unsoed.ac.id

Diterima 23 September 2022, Disetujui 07 Maret 2023, Dipublikasi 30 Mei 2023

Abstrak: Telefarmasi mulai mengalami peningkatan sejak pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19). Apoteker menggunakan telefarmasi sebagai telekomunikasi dalam berbagai aspek pelayanan kefarmasian. Penggunaan telefarmasi oleh apoteker masih sangat terbatas, sehingga penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengetahuan, sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi. Penelitian dilakukan menggunakan metode *cross sectional* dengan menyebarkan kuesioner kepada apoteker yang bekerja di Apotek wilayah Kabupaten Banyumas. Data dianalisis secara deskriptif untuk karakteristik responden, tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku terkait penggunaan telefarmasi. Analisis korelasi *Spearman's rank* digunakan untuk melihat hubungan antara tingkat pengetahuan dengan sikap dan perilaku, serta sikap dengan perilaku. Apoteker yang menjadi responden pada penelitian ini sejumlah 78 apoteker. Hasil penelitian ini yaitu mayoritas apoteker yang berpraktik di apotek memiliki tingkat pengetahuan dan sikap yang baik (89,74%; 66,67%), serta perilaku yang cukup (46,15%) terkait penggunaan telefarmasi, sehingga terdapat hubungan yang signifikan antara pengetahuan dengan sikap terkait penggunaan telefarmasi ($p=0,006$) serta sikap dengan perilaku terkait penggunaan telefarmasi ($p=0,002$), tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan terkait pengetahuan dengan perilaku penggunaan telefarmasi ($p=0,573$). Hal ini menunjukkan bahwa pengetahuan apoteker yang baik, belum menjamin bahwa apoteker memiliki perilaku yang baik terkait penggunaan telefarmasi.

Kata kunci: Apoteker; pengetahuan; perilaku; sikap; telefarmasi

Abstract. Analysis of Pharmacists Knowledge, Attitudes and Behaviors Related To The Use Of Telepharmacy: A Cross Sectional Study. The use of telepharmacy has begun to increase since the coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic. Telepharmacy allows pharmacists to use telecommunications technology in various aspects of pharmaceutical services. Nevertheless, research on the use of telepharmacy by pharmacists is still very limited, so this study aimed to analyze pharmacists' knowledge, attitudes, and behaviors related to telepharmacy use. The study was conducted using a cross sectional method by distributing questionnaires to pharmacists who work at the Banyumas District Pharmacy. The data were analyzed descriptively for the characteristics of the respondents, level of knowledge, attitudes, and behaviors related to the use of telepharmacy. Spearman's rank correlation analysis was used to see the relationship between the level of knowledge with attitudes and behavior, and attitudes with behavior. There were 78 pharmacists who were respondents in this study. The majority of pharmacists who practice in pharmacies have a good level of knowledge and attitude (89.74%; 66.67%), and sufficient behavior (46.15%) related to the use of telepharmacy. Furthermore,

there was a significant relationship between knowledge and attitudes ($p=0.006$), as well as the attitudes and behaviors ($p=0.002$) related to the use of telepharmaceuticals. However, there was no significant relationship between knowledge and behavior in using telepharmacy ($p=0.573$). This shows that the pharmacists' good knowledge does not guarantee that pharmacists have good behaviour to the use of telepharmacy.

Keywords: Pharmacist; knowledge; behavior; attitude; telepharmacy

1. Pendahuluan

Telefarmasi merupakan salah satu bentuk telemedisin, yang mana telemedisin telah lebih dahulu diadopsi pada pelayanan kesehatan. Telemedisin merupakan konsep pelayanan kesehatan yang dapat dilakukan oleh seluruh tenaga kesehatan, tetapi telefarmasi memiliki lingkup yang lebih khusus karena hanya dapat dilakukan oleh apoteker (Poudel & Nissen, 2016). Penggunaan telefarmasi mulai mengalami peningkatan sejak pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19) karena adanya berbagai pembatasan pada pelayanan kesehatan, sehingga telefarmasi menjadi metode yang sangat dibutuhkan oleh apoteker untuk tetap memberikan pelayanan kefarmasian kepada pasien (Moreno & Gioia, 2020). Telefarmasi memungkinkan apoteker untuk menggunakan teknologi telekomunikasi dalam berbagai aspek pelayanan kefarmasian (Alexander *et al.*, 2017; Kosmisky *et al.*, 2019).

Telefarmasi memberikan berbagai keuntungan pada pelayanan kefarmasian, sehingga walaupun pandemi COVID-19 mulai terkontrol, telefarmasi tetap memiliki potensi untuk terus digunakan (Unni *et al.*, 2021). Penggunaan telefarmasi memiliki keuntungan yaitu kemampuannya untuk menjangkau pasien yang terkendala jarak dan memberikan akses pelayanan kefarmasian pada daerah dengan keterbatasan jumlah apoteker (Alexander *et al.*, 2017; Segal *et al.*, 2020). Pelayanan kefarmasian yang dapat diberikan melalui telefarmasi diantaranya yaitu pemantauan dan review terapi obat, dispensing obat, verifikasi peracikan sediaan steril dan non-steril, manajemen terapi obat, penilaian kondisi pasien, konseling pasien, penilaian hasil terapi obat, dan pemberian informasi obat (Alexander *et al.*, 2017).

Keberhasilan penggunaan telefarmasi sebagai pemanfaatan teknologi yang baru tergantung dari banyak faktor, diantaranya yaitu pengetahuan dan pemahaman terkait konsep, kemampuan, sikap, dan lingkungan kerja penggunaannya. Faktor-faktor ini penting diketahui untuk menilai seberapa jauh kesiapan pengguna untuk menerapkan teknologi baru tersebut (Biruk & Abetu, 2018). Metode terstandar yang dapat digunakan untuk penilaian adalah melakukan survei pada populasi spesifik dengan mengidentifikasi pengetahuan, sikap, dan perilaku (*knowledge, attitude, and behaviour*) (Andrade *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2010).

Penelitian tentang pengetahuan, sikap, dan perilaku terkait penggunaan telefarmasi oleh apoteker masih sangat terbatas, terutama di Indonesia. Penelitian yang pernah dilakukan di Libia menunjukkan bahwa tenaga kesehatan memiliki tingkat pengetahuan dan sikap yang

tinggi (86,5%;82,6%) terhadap penggunaan *telemedicine* (Elhadi *et al.*, 2021). Pengetahuan merupakan faktor yang terkait secara signifikan terhadap pemanfaatan telefarmasi oleh apoteker selama pandemi COVID-19 (Omran *et al.*, 2021). Penelitian pada tenaga kesehatan di Etiopia juga menemukan hubungan yang signifikan antara sikap dengan keinginan untuk memanfaatkan *telemedicine* (Ahmed *et al.*, 2021). Telefarmasi merupakan pemanfaatan teknologi yang baru di Indonesia, maka penting untuk dilakukan penelitian untuk menganalisis pengetahuan, sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi.

2. Bahan dan Metode

2.1. Desain dan lokasi penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dengan menyebarkan kuesioner kepada apoteker yang bekerja di Apotek wilayah Kabupaten Banyumas. Pembuatan kuesioner menggunakan media *google form*, selanjutnya disebar secara daring melalui grup Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) Kabupaten Banyumas dan secara luring dengan mendatangi apoteker di Apotek pada bulan Juli-Agustus 2022. Responden dipilih menggunakan teknik *accidental sampling* sesuai dengan kriteria inklusi yaitu: 1) Apoteker yang bekerja di apotek wilayah Kabupaten Banyumas, dan 2) Bersedia mengisi kuesioner dibuktikan dengan pernyataan melalui *informed consent*, sedangkan kriteria eksklusinya yaitu apoteker yang mengundurkan diri sebagai responden penelitian.

2.2 Perhitungan besar sampel

Apoteker yang bekerja di apotek berjumlah sebanyak 268 apoteker sesuai data Pengurus Cabang IAI Kabupaten Banyumas. Perhitungan sampel minimal sesuai dengan perhitungan Persamaan 1. Hasil perhitungan tersebut yaitu jumlah responden minimal yang dibutuhkan sebanyak 55 apoteker, tetapi pada penelitian ini diperoleh 78 apoteker.

$$n = \frac{NZ^2P(1-P)}{d^2(N-1)+Z^2(P)(1-P)}$$

$$n = \frac{(268)(2.706)(0.5)(0.5)}{0.1^2(268-1)+(2.706)(0.5)(0.5)}$$

$$n = 54.17 \sim 55 \text{ apoteker}$$

Persamaan 1. Perhitungan besar sampel minimal dari apoteker di Apotek. Keterangan: N = jumlah populasi; Z = nilai distribusi normal; P = peluang benar (0,5); d = kesalahan (absolut) yang dapat ditolerir; n = besar sampel minimal (Biruk & Abetu, 2018).

2.3. Instrumen penelitian

Data dikumpulkan menggunakan kuesioner tentang penggunaan telefarmasi yang disusun dari berbagai literatur yaitu Kementerian Kesehatan RI (2021), Albarrak *et al.*, (2021), Elnaem *et al.*, (2022), Poudel & Nissen, (2016), Alexander *et al.*, (2017) dan FIP (2021). Literatur tersebut digunakan sebagai dasar dalam penyusunan kuesioner pengetahuan, sikap, dan

perilaku. Bagian awal kuesioner terdapat pertanyaan terkait karakteristik responden yang mencakup usia, jenis kelamin, lama praktik apoteker, jumlah apoteker, dan jumlah tenaga teknis kefarmasian (TTK) di apotek. Total pertanyaan pada kuesioner sebanyak 69 pertanyaan dengan rincian 20 pertanyaan pengetahuan, 20 pertanyaan sikap, dan 29 pertanyaan perilaku. Pilihan jawaban pada pertanyaan pengetahuan yaitu 'benar' dan 'salah'. Pilihan jawaban pada pertanyaan sikap yaitu 'sangat setuju', 'setuju', 'tidak setuju', dan 'sangat tidak setuju'. Sedangkan untuk pertanyaan perilaku yaitu 'pernah' dan 'tidak pernah'.

Kuesioner telah diuji validitas menggunakan uji validitas isi oleh 6 validator, yaitu 4 akademisi di bidang farmasi, 1 akademisi di bidang kesehatan masyarakat, dan 1 apoteker. Uji validitas isi diperoleh nilai *item-content validity index* (I-CVI) yaitu 0,98 pada kuesioner pengetahuan, 1 pada kuesioner sikap, dan 0,87 pada kuesioner perilaku. Kuesioner dikatakan valid apabila didapatkan nilai I-CVI minimal 0,83 untuk validator sebanyak 6 orang (Yusoff, 2019).

2.4. Analisis data

Data dianalisis secara deskriptif untuk karakteristik responden, tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku terkait penggunaan telefarmasi. Jawaban 'benar' diberi poin 1 dan 'salah' diberi poin 0 untuk pengetahuan. Setiap jawaban 'sangat setuju', 'setuju', 'tidak setuju', dan 'sangat tidak setuju' diberi masing-masing 4, 3, 2, dan 1 poin untuk sikap, sedangkan jawaban 'pernah' dan 'tidak pernah' diberi poin 1 dan 0 untuk perilaku. Total skor masing-masing untuk pengetahuan, sikap, dan perilaku yaitu 20, 80, dan 29. Perhitungan skor untuk masing-masing item pernyataan pengetahuan, sikap, dan perilaku dengan cara membagi total skor tiap item pernyataan dengan total skor maksimal untuk setiap item pernyataan, selanjutnya dikali 100%. Skoring dalam bentuk persentase, kemudian dibagi menjadi 3 kategori. Pengkategorian tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku mengacu pada Elhadi *et al.*, (2021) yaitu persentase skor $\leq 49\%$ termasuk kurang, $50\%-70\%$ termasuk cukup, dan $\geq 71\%$ termasuk baik.

Analisis korelasi *Spearman's rank* digunakan untuk melihat hubungan antara tingkat pengetahuan dengan sikap, tingkat pengetahuan dengan perilaku, dan sikap dengan perilaku karena data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$) berdasarkan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Hasil analisis dikatakan signifikan jika $p < 0,05$.

2.5. Etika penelitian

Persetujuan etik penelitian diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jenderal Soedirman dengan nomor 2706/EC/KEPK/IV/2022 dan seluruh responden mengisi informed consent sebagai bentuk persetujuan penelitian.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik responden

Responden yang diperoleh sebanyak 78 apoteker dari 268 apoteker yang berpraktik di apotek Kabupaten Banyumas menjadi responden dalam penelitian ini. Karakteristik responden penelitian ini dijabarkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik responden yang terdiri dari apoteker di apotek Kabupaten Banyumas.

Karakteristik	n (%)
Usia (tahun)	
17-25	15 (19,2%)
26-35	37 (47,4%)
36-45	20 (25,6%)
46-55	2 (2,6%)
>55	4 (5,1%)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	18 (23,1%)
Perempuan	60 (76,9%)
Lama Praktik (tahun)	
<5	48 (61,5%)
6-10	19 (24,4%)
11-15	7 (9,0%)
16-20	3 (3,8%)
>20	1 (1,3%)
Jumlah Apoteker di Apotek	
1	30 (38,5%)
2	42 (53,8%)
3	4 (5,1%)
4	1 (1,3%)
5	1 (1,3%)
Jumlah Tenaga Teknis Kefarmasian di Apotek	
0	20 (25,6%)
1-2	31 (39,7%)
3-4	20 (25,5%)
5-6	7 (9,0%)
Total Responden	78

Mayoritas apoteker memiliki rentang usia 26-35 tahun (n=37; 47,4%), dengan jenis kelamin perempuan (n=60; 76,9%), dan lama praktik <5 tahun (n=48; 61,5%). Apotek memiliki paling banyak 2 apoteker (n=42; 53,8%) dan 1-2 tenaga teknis kefarmasian (n=31; 39,7%).

3.2. Analisis tingkat pengetahuan sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi

Analisis kategori tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi tercantum pada Tabel 2. Sedangkan, hasil persentase skor item pernyataan dapat dilihat pada Tabel 3 untuk pengetahuan, Tabel 4 untuk sikap dan Tabel 6 untuk perilaku.

Hasil analisis yang tercantum pada Tabel 2. menunjukkan bahwa mayoritas apoteker memiliki tingkat pengetahuan yang baik (n=70; 89,74%) terkait penggunaan telefarmasi. Persentase apoteker yang memiliki pengetahuan baik terkait penggunaan telefarmasi pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian lain. Hasil penelitian Elhadi *et al.*,

(2021) diperoleh bahwa 86,5% tenaga kesehatan memiliki skor tingkat pengetahuan di atas rata-rata terkait telemedicine, dengan penelitian lain yaitu 96,1% klinisi memiliki pengetahuan rendah terkait *telemedicine* (Ayatollahi *et al.*, 2015). Kondisi pandemi COVID-19 dapat menjadi alasan peningkatan pengetahuan terkait penggunaan telefarmasi karena adanya paparan dan tuntutan untuk memanfaatkan teknologi dalam memberikan pelayanan kesehatan (Malhotra *et al.*, 2020).

Tabel 2. Kategori tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi pada apoteker di Kabupaten Banyumas.

Kategori	Pengetahuan	Sikap	Perilaku
	n=78 (%)	n=78 (%)	n=78 (%)
Baik	70 (89,74%)	52 (66,67%)	13 (16,67%)
Cukup	8 (10,26%)	26 (33,33%)	36 (46,15%)
Kurang	0 (0%)	0 (0%)	29 (37,18%)

Kuesioner tingkat pengetahuan, persentase skor terendah (5,13%) diperoleh oleh item pernyataan bahwa telefarmasi hanya dapat digunakan jika sinyal internet baik. Terdapat 2 item pernyataan dengan persentase skor tertinggi (100%) yaitu telefarmasi dapat dimanfaatkan apoteker untuk memberikan pelayanan kefarmasian kepada pasien yang terkendala jarak serta pengetahuan terkait teknologi informasi dan komunikasi (telekomunikasi) diperlukan apoteker untuk melakukan telefarmasi. Telefarmasi merupakan pelayanan yang memanfaatkan telekomunikasi, yang mana tidak hanya terbatas pada pemberian layanan kefarmasian yang membutuhkan internet, tetapi layanan yang memanfaatkan sinyal telekomunikasi seperti telepon atau pesan singkat tanpa internet juga termasuk dalam telefarmasi (Alexander *et al.*, 2017). Pemanfaatan telekomunikasi ini memungkinkan untuk pemberian layanan kefarmasian pada daerah yang memiliki akses terbatas pada layanan kefarmasian. Adanya telefarmasi diharapkan dapat mengurangi kesenjangan pada pelayanan kesehatan (Baldoni *et al.*, 2019).

Apoteker sebanyak 66,67% (n=52) memiliki sikap yang baik terkait penggunaan telefarmasi. Sikap yang baik menggambarkan bahwa penggunaan telefarmasi dapat dimengerti dan diterima oleh apoteker (Elhadi *et al.*, 2021). Hasil serupa juga ditunjukkan oleh tenaga kesehatan lain yaitu dokter, dimana terdapat sikap positif terhadap penggunaan telemedicine (Glock *et al.*, 2021; Pikkemaat *et al.*, 2021). Tingginya sikap positif apoteker terkait penggunaan telefarmasi, terutama didukung oleh respon tanggap terhadap situasi pandemi COVID-19. Apoteker menganggap bahwa telefarmasi memiliki keuntungan dalam memberikan pelayanan kefarmasian pada situasi darurat (Muflih *et al.*, 2021). Hal ini juga tercermin pada skor item pernyataan pada kuesioner sikap, yaitu skor tertinggi (86,22%) terdapat pada item pernyataan 'telefarmasi memungkinkan saya memberikan pelayanan kefarmasian kepada pasien'. Pada kuesioner sikap, persentase skor terendah (52,89%) yaitu 'saya menganggap penggunaan aplikasi kesehatan digital akan mempersulit implementasi

telefarmasi'. Pernyataan ini membuktikan bahwa hanya sedikit apoteker yang merasa terbebani dalam penggunaan aplikasi kesehatan digital. Aplikasi kesehatan digital memiliki program yang dapat menyediakan pelayanan kesehatan secara sinkronus dan asinkronus kepada pasien. Penggunaan aplikasi tersebut perlu dukungan sistem teknologi informasi memadai, yang seringkali menjadi faktor penting dalam penerapannya (Bokolo, 2021).

Tabel 3. Hasil persentase skor item pengetahuan terkait penggunaan telefarmasi pada apoteker di Kabupaten Banyumas.

No	Item pernyataan pengetahuan	Persentase skor (%)
1	Telefarmasi dapat dimanfaatkan oleh apoteker untuk memberikan pelayanan kefarmasian kepada pasien yang terkendala jarak	100,00
2	Apoteker dan pasien bertemu langsung secara tatap muka pada telefarmasi	69,23
3	Pengetahuan terkait teknologi informasi dan komunikasi (telekomunikasi) diperlukan apoteker untuk melakukan telefarmasi	100,00
4	Telefarmasi tidak dapat dilakukan menggunakan media telepon	84,62
5	Telefarmasi dapat dilakukan menggunakan video conference (misal zoom atau google meet)	89,74
6	Telefarmasi tidak dapat dilakukan menggunakan aplikasi layanan bertukar pesan (misal whatsapp)	84,62
7	Telefarmasi dapat dilakukan menggunakan aplikasi kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll)	88,46
8	Telefarmasi hanya dapat dilakukan jika sinyal internet baik	5,13
9	Pembelian golongan obat narkotika dapat dilayani melalui resep elektronik	97,44
10	Pembelian golongan obat psikotropika dapat dilayani melalui resep elektronik	93,59
11	Telefarmasi memungkinkan apoteker untuk melakukan konfirmasi resep elektronik kepada dokter	91,03
12	Telefarmasi memungkinkan apoteker untuk memberikan rekomendasi pengatasan drug related problem di resep elektronik kepada dokter	91,03
13	Apoteker tidak dapat melakukan penggalan informasi kepada pasien melalui telefarmasi	85,90
14	Pemantauan pengobatan pasien dapat dilakukan melalui telefarmasi	94,87
15	Konseling obat dapat dilakukan melalui telefarmasi	97,44
16	Pemberian informasi obat dan alat kesehatan dapat dilakukan melalui telefarmasi	98,72
17	Pemanfaatan telefarmasi untuk skrining pemberian intravena admixture dapat mengurangi risiko kontaminasi obat	55,13
18	Telefarmasi meningkatkan akses pelayanan kefarmasian di daerah dengan keterbatasan jumlah apoteker	97,44
19	Telefarmasi mengurangi jumlah kunjungan langsung pasien ke fasilitas pelayanan kefarmasian	79,49
20	Telefarmasi adalah pelayanan kefarmasian yang diakui secara legal	88,46

Mayoritas apoteker (n=36; 46,15%) memiliki perilaku cukup terkait penggunaan telefarmasi. Hal ini menggambarkan bahwa kurang dari separuh responden apoteker yang pernah menggunakan telefarmasi. Penelitian sebelumnya pada apoteker di Kabupaten Banyumas menunjukkan bahwa salah satu alasan apoteker belum memanfaatkan telefarmasi secara optimal karena keterbatasan teknologi (Sasanti *et al.*, 2022). Halangan ini serupa dari

penelitian pada dokter di Swedia yang menyatakan bahwa keterbatasan akses teknologi membuat penggunaan telemedicine masih rendah (Glock *et al.*, 2021; Pikkemaat *et al.*, 2021).

Tabel 4. Hasil persentase skor item sikap terkait penggunaan telefarmasi pada apoteker di Kabupaten Banyumas.

No	Item pernyataan sikap	Persentase skor (%)
1	Telefarmasi memungkinkan saya untuk memberikan pelayanan kefarmasian kepada pasien	86,22
2	Saya dapat menggunakan telefarmasi kapan dan dimana saja selama memiliki sinyal alat telekomunikasi atau internet	84,29
3	Melalui telefarmasi, saya dapat memberikan pelayanan kefarmasian yang efektif dan efisien	82,37
4	Saya merasa bisa berkomunikasi kepada pasien dengan baik melalui telefarmasi	74,04
5	Telefarmasi memungkinkan peningkatan kualitas komunikasi saya dengan pasien	75,96
6	Saya merasa telefarmasi memperpanjang durasi pelayanan kefarmasian yang diberikan kepada pasien	70,83
7	Kerahasiaan informasi pasien dapat saya jaga melalui telefarmasi	81,09
8	Telefarmasi memungkinkan peningkatan kualitas pelayanan kefarmasian yang saya berikan	78,85
9	Saya dapat meningkatkan kepatuhan pengobatan pasien melalui telefarmasi	78,53
10	Telefarmasi dapat meningkatkan beban kerja saya sebagai apoteker	55,45
11	Saya merasa dengan adanya telefarmasi, maka tanggung jawab saya sebagai apoteker bertambah	65,38
12	Saya menganggap penggunaan aplikasi kesehatan digital akan mempersulit implementasi telefarmasi	52,88
13	Saya menganggap penggunaan video conference (misal <i>zoom</i> atau <i>google meet</i>) akan mempersulit implementasi telefarmasi	53,85
14	Menurut saya, pengetahuan apoteker mengenai teknologi informasi dan komunikasi (telekomunikasi) penting untuk telefarmasi	85,90
15	Menurut saya, pengetahuan terkait telefarmasi penting dimiliki oleh apoteker	84,62
16	Meningkatkan pengetahuan mengenai telefarmasi adalah sesuatu yang harus saya lakukan sebagai seorang apoteker	83,33
17	Saya membutuhkan peralatan elektronik (misal handphone) yang memadai untuk telefarmasi	83,33
18	Saya merasa fasilitas yang tersedia di tempat kerja saya saat ini sudah memadai untuk telefarmasi	74,68
19	Saya merasa mendapat dukungan dari lingkungan kerja saya untuk melakukan telefarmasi	75,32
20	Saya berpendapat peraturan perundang-undangan yang telah ada saat ini sudah mencukupi untuk mengatur teknis pelaksanaan telefarmasi	64,74

Skor pada kuesioner perilaku, terdapat 2 item pernyataan dengan persentase terendah (11,54%) yaitu ‘saya melakukan pemantauan pengobatan pasien melalui video conference (misal *zoom* atau *google meet*)’ dan ‘saya mendapatkan pertanyaan dari pasien mengenai informasi terkait obat melalui video conference (misal. *zoom* atau *google meet*). Persentase tertinggi (94,87%), terdapat 2 item pernyataan yaitu ‘saya melakukan konseling obat melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal *whatsapp*) kepada pasien’ dan ‘saya menyampaikan informasi terkait obat kepada pasien melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal *whatsapp*)’. Hasil ini

menunjukkan bahwa teknologi paling banyak digunakan yaitu aplikasi layanan bertukar pesan dan yang paling sedikit yaitu video *conference*. Dibandingkan dengan aplikasi layanan bertukar pesan yang lebih dahulu dikenal, penggunaan video *conference* mulai mengalami peningkatan secara global ketika terjadinya pandemi COVID-19 (Cubo *et al.*, 2021). Ketika menggunakan video *conference*, dibutuhkan keahlian dan peralatan teknis lebih untuk mendapatkan kualitas gambar dan suara yang baik (Cubo *et al.*, 2021) Kedua faktor ini dapat menjadi alasan pemanfaatan video *conference* yang lebih sedikit dibandingkan dengan layanan bertukar pesan.

3.3. Hubungan tingkat pengetahuan sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi

Hubungan antara tingkat pengetahuan dengan sikap, hubungan antara tingkat pengetahuan dengan perilaku, dan hubungan antara sikap dengan perilaku dianalisis menggunakan korelasi Spearman's rank, tercantum pada Tabel 5. Model pengetahuan, sikap, dan perilaku memiliki peran yang esensial dalam menjelaskan bahwa perubahan pengetahuan akan mempengaruhi sikap. Selanjutnya ketika terjadi perubahan sikap, maka hal ini juga akan berdampak pada perubahan perilaku (Baranowski *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2016).

Hasil analisis menunjukkan bahwa sikap apoteker memiliki korelasi positif yang signifikan terhadap perilaku terkait penggunaan telefarmasi ($p=0,002$). Hasil ini sesuai dengan penelitian di Etiopia yang menyatakan bahwa responden yang memiliki sikap yang baik dalam pemanfaatan teknologi, cenderung memiliki keinginan memanfaatkan berbagai metode telekomunikasi untuk melakukan pelayanan kesehatan dari jarak jauh (Seboka *et al.*, 2021). Penelitian Dat *et al.* (2022) juga menyatakan bahwa sikap terhadap penggunaan telefarmasi mempengaruhi kesiapan apoteker dalam menerapkan telefarmasi ($p<0,001$). Sikap merupakan hal yang penting dalam kesiapan tenaga kesehatan untuk menerapkan *telemedicine* (Elhadi *et al.*, 2021), termasuk dalam hal ini yaitu telefarmasi yang merupakan bentuk *telemedicine* yang dilakukan oleh apoteker (Poudel & Nissen, 2016). Penerapannya ini sangat penting untuk meningkatkan pengetahuan terkait teknologi pada telefarmasi, karena pengetahuan ini merupakan faktor utama afirmasi positif terhadap penggunaan teknologi tersebut (Biruk & Abetu, 2018). Hasil penelitian ini terbukti yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan positif antara pengetahuan dengan sikap ($p=0,006$).

Tabel 5. Hubungan tingkat pengetahuan, sikap, dan perilaku apoteker terkait penggunaan telefarmasi di Kabupaten Banyumas. Keterangan: * = hubungan signifikan ($p<0,05$).

Variabel	<i>p-value</i>	Koefisien korelasi
Pengetahuan Dengan Sikap	0,006*	0,306
Pengetahuan Dengan Perilaku	0,573	0,065
Sikap Dengan Perilaku	0,002*	0,353

Tabel 6. Hasil persentase skor item perilaku terkait penggunaan telefarmasi pada apoteker di Kabupaten Banyumas.

No	Item pernyataan perilaku	Persentase skor (%)
1	Saya melakukan konseling obat melalui telepon kepada pasien	87,18
2	Saya melakukan konseling obat melalui video conference (misal. zoom atau google meet kepada pasien	20,51
3	Saya melakukan konseling obat melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal. whatsapp) kepada pasien	94,87
4	Saya melakukan konseling obat melalui aplikasi pelayanan kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll) kepada pasien	29,49
5	Saya melakukan skrining resep yang dikirimkan pasien melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal. whatsapp)	74,36
6	Saya melakukan skrining resep yang dikirimkan pasien melalui aplikasi pelayanan kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll)	42,31
7	Saya melakukan pemantauan pengobatan pasien melalui telepon	76,92
8	Saya melakukan pemantauan pengobatan pasien melalui video conference (misal. zoom atau google meet)	11,54
9	Saya melakukan pemantauan pengobatan pasien melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal. whatsapp)	85,90
10	Saya melakukan pemantauan pengobatan pasien melalui aplikasi pelayanan kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll)	19,23
11	Saya menyampaikan informasi terkait obat kepada pasien melalui telepon	92,31
12	Saya menyampaikan informasi terkait obat kepada pasien melalui video conference (misal. zoom atau google meet)	16,67
13	Saya menyampaikan informasi terkait obat kepada pasien melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal. whatsapp)	94,87
14	Saya menyampaikan informasi terkait obat kepada pasien melalui aplikasi pelayanan kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll)	24,36
15	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi terkait obat melalui telepon	91,03
16	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi terkait obat melalui video conference (misal. zoom atau google meet)	11,54
17	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi terkait obat melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal. whatsapp)	93,59
18	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi terkait obat melalui aplikasi pelayanan kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll)	17,95
19	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi kesehatan umum (selain obat) melalui telepon	83,33
20	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi kesehatan umum (selain obat) melalui video conference (misal. zoom atau google meet)	12,82
21	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi kesehatan umum (selain obat) melalui aplikasi layanan bertukar pesan (misal. whatsapp)	85,90
22	Saya mendapat pertanyaan dari pasien mengenai informasi kesehatan umum (selain obat) melalui aplikasi pelayanan kesehatan digital (misal. halodoc, alodoc, dll)	16,67
23	Saya melayani pembelian obat menggunakan resep elektronik	44,87
24	Saya melayani pembelian obat tanpa resep (swamedikasi) melalui telefarmasi	76,92
25	Saya melayani pembelian alat-alat kesehatan (seperti termometer, masker oksigen, dll) melalui telefarmasi	74,36
26	Saya melayani pembelian bahan medis lainnya (seperti masker, handscoon, dll) melalui telefarmasi	69,23
27	Saya menyediakan peralatan elektronik (seperti <i>handphone</i>) yang memadai untuk telefarmasi	83,33
28	Saya mempelajari peraturan perundang-undangan terkait telefarmasi	66,67
29	Saya mengikuti pelatihan terkait penerapan telefarmasi	24,36

Hubungan antara pengetahuan dan perilaku menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan tidak berhubungan secara signifikan dengan perilaku terkait penggunaan telefarmasi ($p=0,573$), hal ini menandakan bahwa meskipun pengetahuan apoteker tinggi terkait telefarmasi, tetapi penerapannya masih belum optimal. Hasil ini sesuai dengan teori perilaku yang menyatakan bahwa pengetahuan tidak mempengaruhi perilaku (Mnguni *et al.*, 2016). Pada penggunaan telefarmasi, dukungan dari kedua belah pihak yaitu apoteker dan pasien dibutuhkan dalam implementasinya. Faktor penghambat penggunaan telefarmasi terbukti dapat berasal dari apoteker yaitu keterbatasan sumber daya dan waktu, serta faktor penghambat dari pasien yaitu keterbatasan teknologi, kondisi finansial pasien, dan penerimaan terhadap telefarmasi (Sasanti *et al.*, 2022). Faktor lain yang dapat mempengaruhi perilaku penggunaan telefarmasi seperti sikap ($p=0,006$) sesuai dengan teori perilaku (Mnguni *et al.*, 2016), sehingga membuktikan bahwa inisiatif dan komitmen dibutuhkan dalam penggunaan teknologi pada bidang kesehatan untuk meningkatkan efisiensinya, terutama oleh tenaga kesehatan, khususnya karena bidang ini merupakan sesuatu yang masih relatif baru (Elhadi *et al.*, 2021).

Keterbatasan penelitian ini yaitu responden penelitian yang hanya terbatas pada apoteker yang berpraktik di apotek Kabupaten Banyumas. Hasil penelitian sulit untuk digeneralisasi pada populasi yang lebih luas. Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu dapat dilakukan pada apoteker di fasilitas pelayanan kefarmasian lainnya seperti puskesmas atau rumah sakit, dengan memperluas penelitian di daerah lain.

4. Kesimpulan

Apoteker yang berpraktik di apotek mayoritas memiliki tingkat pengetahuan dan sikap yang baik (89,74%; 66,67%), serta perilaku yang cukup (46,15%) terkait penggunaan telefarmasi. Hasil penelitian ini yaitu terdapat hubungan yang signifikan antara pengetahuan dengan sikap terkait penggunaan telefarmasi ($p=0,006$), serta sikap dengan perilaku terkait penggunaan telefarmasi ($p=0,002$), tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan terkait pengetahuan dengan perilaku penggunaan telefarmasi ($p=0,573$). Hasil ini menunjukkan bahwa pengetahuan apoteker yang baik terkait telefarmasi, belum menjamin bahwa apoteker memiliki perilaku yang baik terkait penggunaan telefarmasi.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Soedirman yang mendanai penelitian ini melalui hibah Riset Peningkatan Kompetensi (RPK) tahun 2022 dengan nomor kontrak T/739/UN23.18/PT.01.03/2022 dan seluruh apoteker yang menjadi responden pada penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Ahmed, M. H., Awol, S. M., Kanfe, S. G., Hailegebreal, S., Debele, G. R., Dube, G. N., Guadie, H. A., Ngusie, H. S., dan Klein, J. (2021). Willingness to Use Telemedicine During COVID-19 Among Health Professionals in a Low Income Country. *Informatics in Medicine Unlocked*, 27(100783), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100783>
- Albarrak, A. I., Mohammed, R., Almarshoud, N., Almujaalli, L., Aljaeed, R., Altuwaijiri, S., dan Albohairy, T. (2021). Assessment of Physician's Knowledge, Perception and Willingness of Telemedicine in Riyadh Region, Saudi Arabia. *Journal of Infection and Public Health*, 14(1), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.04.006>
- Alexander, E., Butler, C. D., Darr, A., Jenkins, M. T., Long, R. D., Shipman, C. J., dan Stratton, T. P. (2017). ASHP Statement on Telepharmacy. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(9), 236–241. <https://doi.org/10.2146/ajhp170039>
- Andrade, C., Menon, V., Ameen, S., dan Kumar Praharaj, S. (2020). Designing and Conducting Knowledge, Attitude, and Practice Surveys in Psychiatry: Practical Guidance. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 42(5), 478–481. <https://doi.org/10.1177/0253717620946111>
- Ayatollahi, H., Zahra, F., Sarabi, P., dan Langarizadeh, M. (2015). Clinicians' Knowledge and Perception of Telemedicine Technology. *Perspective In Health Information Management*, 12, 1–15.
- Baldoni, S., Amenta, F., dan Ricci, G. (2019). Telepharmacy services: Present status and future perspectives: A review. *Medicina*, 55(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/medicina55070327>
- Baranowski, T., Cullen, K. W., Nicklas, T., Thompson, D., dan Baranowski, J. (2003). Are Current Health Behavioral Change Models Helpful in Guiding Prevention of Weight Gain Efforts?. *Obesity Research*, 11, 23–43. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.222>
- Biruk, K., dan Abetu, E. (2018). Knowledge and Attitude of Health Professionals Toward Telemedicine in Resource-Limited Settings : A Cross-Sectional Study in North West Ethiopia. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018.
- Bokolo, A. J. (2021). Application of Telemedicine and Ehealth Technology for Clinical Services in Response to COVID-19 Pandemic. *Health and Technology*, 11(2), 359–366. <https://doi.org/10.1007/s12553-020-00516-4>
- Cubo, E., Arnaiz-Rodriguez, A., Arnaiz-González, Á., Díez-Pastor, J. F., Spindler, M., Cardozo, A., Garcia-Bustillo, A., Mari, Z., dan Bloem, B. R. (2021). Videoconferencing Software Options for Telemedicine: A Review for Movement Disorder Neurologists. In *Frontiers in Neurology*, 12, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.745917>
- Dat, T. V., Tran, T. D., My, N. T., Nguyen, T. T. H., Quang, N. N. A., Tra Vo Nguyen, M., Hong Ngoc Vo, P., Ho, T. T., Manh Nguyen, C., Thi Ngoc Nguyen, T., Lac-Thuy, N. H., Nguyen, N. T. Q., Thi Trinh, D. T., Nguyen-Thi, H. Y., dan Huy, N. T. (2022). Pharmacists' Perspectives on the Use of Telepharmacy in Response to COVID-19 Pandemic in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Journal of Pharmacy Technology*, 38(2), 106–114. <https://doi.org/10.1177/87551225221076327>
- Elhadi, M., Elhadi, A., Bouhuwaish, A., Alshiteewi, F. bin, Elmabrouk, A., Alsuyihili, A., Alhashimi, A., Khel, S., Elgherwi, A., Alsoufi, A., Albakoush, A., dan Abdulmalik, A. (2021). Telemedicine Awareness , Knowledge , Attitude , and Skills of Health Care Workers in a Low-Resource Country During the COVID-19 Pandemic : Cross-sectional Study. *Journal of Medical Internet Research*, 23(2). <https://doi.org/10.2196/20812>
- Elnaem, M. H., Akkawi, M. E., Al-Shami, A. K., dan Elkalimi, R. (2022). Telepharmacy Knowledge, Perceptions, and Readiness among Future Malaysian Pharmacists Amid the

- COVID-19 Pandemic. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(1), 9–16. <https://doi.org/10.5530/ijper.56.1.2>
- FIP. (2021). *Telepharmacy What We Know So Far*. Available at <https://www.fip.org/telepharmacy-what-we-know-so-far>
- Glock, H., Nymberg, V. M., Bolmsjö, B. B., Holm, J., Calling, S., Wolff, M., dan Pikkemaat, M. (2021). Attitudes, Barriers, and Concerns Regarding Telemedicine among Swedish Primary Care Physicians: A Qualitative Study. *International Journal of General Medicine*, 14, 9237–9246. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S334782>
- Kementerian Kesehatan RI. (2021). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/4829/2021 tentang Pedoman Pelayanan Kesehatan Melalui Telemedicine Pada Masa Pandemi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kosmisky, D. E., Everhart, S. S., dan Griffiths, C. L. (2019). Implementation, Evolution and Impact of ICU Telepharmacy Services Across a Health care System. *Hospital Pharmacy*, 54(4), 232–240. <https://doi.org/10.1177/0018578719851720>
- Liu, L., Liu, Y. P., Wang, J., An, L. W., dan Jiao, J. M. (2016). Use of a Knowledge-Attitude-Behaviour Education Programme for Chinese Adults Undergoing Maintenance Haemodialysis: Randomized Controlled Trial. *Journal of International Medical Research*, 44(3), 557–568. <https://doi.org/10.1177/0300060515604980>
- Malhotra, P., Ramachandran, A., Chauhan, R., Soni, D., dan Gary, N. (2020). Assesment of Knowledge, Perception, and Willingness of Using Telemedicine among Medical and Allied Healthcare Students Studying in Pivate Institutions. *Telehealth and Medicine Today*, 5(4), 1–14. <https://doi.org/10.30953/tmt.v5.228>
- Mnguni, L., Abrie, M., dan Ebersohn, L. (2016). The Relationship Between Scientific Knowledge and Behaviour: An HIV/AIDS Case. *Journal of Biological Education*, 50(2), 147–159. <https://doi.org/10.1080/00219266.2015.1007888>
- Moreno, S., dan Gioia, F. (2020). Telepharmacy. Ready for its Global Implementation?. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial de Expresion Cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 44(4), 125-126. <https://doi.org/10.7399/fh.11536>
- 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>
- Omran, S., Elnaem, M. H., dan Ellabany, N. (2021). Telepharmacy Knowledge, Attitude and Practice among Egyptian Pharmacists amid the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Clinical Pharmacy*, 4(12), 11643.
- Pikkemaat, M., Thulesius, H., dan Nymberg, V. M. (2021). Swedish Primary Care Physicians' Intentions to Use Telemedicine: A survey Using a New Questionnaire – Physician Attitudes and Intentions to Use Telemedicine (PAIT). *International Journal of General Medicine*, 3445–3455. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S319497>
- Poudel, A., dan Nissen, L. (2016). Telepharmacy: a Pharmacist's Perspective on the Clinical Benefits and Challenges. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, 75-82. <https://doi.org/10.2147/irrp.s126682>
- Sasanti, A. D., Maharani, L., Sholihat, N. K., Purwonugroho, T. A., Mustikaningtias, I., dan Ilma, D. L. (2022). Analisis Kualitatif Mengenai Peran dan Perilaku Apoteker di Apotek Terkait Penggunaan Telefarmasi Selama Pandemi COVID-19. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 149–161. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.55878>
- Seboka, B. T., Yilma, T. M., dan Birhanu, A. Y. (2021). Factors Influencing Healthcare Providers' Attitude and Willingness to Use Information Technology in Diabetes Management. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01398-w>

- 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>
- 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>
- Xu, W., Sun, G., Lin, Z., Chen, M., Yang, B., Chen, H., dan Cao, K. (2010). Knowledge, Attitude, and Behavior in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 28, 199–207. <https://doi.org/10.1007/s10840-010-9496-2>
- Yusoff, M. S. B. (2019). ABC of Content Validation and Content Validity Index Calculation. *Education in Medicine Journal*, 11(2), 49–54. <https://doi.org/10.21315/eimj2019.11.2.6>



© 2023 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/>).



Formulasi Tablet Asam Fenofibrat dengan Sistem Likuisolid Menggunakan Pelarut Propilenglikol dan Beberapa Adsorben

Yulias Ninik Windriyati^{1*}, Ayu Shabrina¹, Uswatun Hasanah², Susiana Irmawati², Sri Febri Haryati² dan Surti Khayatul Fata²

¹Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Menoreh Tengah X/22, Semarang, Indonesia, 50236.

²Program Studi S-1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Menoreh Tengah X/22, Semarang, Indonesia, 50236.

*email korespondensi: yninik@unwahas.ac.id

Diterima 31 Januari 2022, Disetujui 13 Mei 2023, Dipublikasi 5 Juni 2023

Abstrak: Asam fenofibrat adalah antihiperlipidemia yang termasuk dalam kelas II Sistem Klasifikasi Biofarmasetik dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas dalam gastrointestinal yang tinggi. Disolusi asam fenofibrat berjalan lambat dan membatasi absorpsinya sehingga bioavailabilitasnya sulit diprediksi. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan formulasi tablet asam fenofibrat untuk meningkatkan disolusinya dengan sistem likuisolid. Metode penelitian dilakukan dengan mendispersikan asam fenofibrat dalam pelarut propilenglikol kemudian diadsorpsi menggunakan beberapa adsorben seperti Avicel PH 101, Avicel PH 102, Neusilin dan Starch 1500 sehingga terbentuk serbuk. Sistem likuisolid yang terbentuk dikompresi menjadi tablet dan dievaluasi karakteristiknya termasuk analisis dengan FTIR dan XRD untuk mengetahui adanya interaksi antar partikel dalam sistem likuisolid. Hasil pengembangan formula menunjukkan bahwa tablet likuisolid asam fenofibrat dengan berbagai adsorben yang digunakan memenuhi kriteria tablet yang tercantum dalam kompendia. Disolusi asam fenofibrat dari tablet likuisolid meningkat dibandingkan tablet konvensional yang dibuat tanpa pembentukan sistem likuisolid. Karakterisasi dengan XRD dan FTIR menunjukkan tidak terjadi perubahan kimia asam fenofibrat pada sistem likuisolid yang terbentuk.

Kata kunci: Asam fenofibrat; disolusi; likuisolid; propilenglikol

Abstract: Formulation of Fenofibric Acid Tablet by Liquisolid System Using Propylene Glycol as Solvent and Some Carrier Materials. Fenofibric acid is an antihyperlipidemic agent was classified as a Class II drug in the Biopharmaceutical Classification System (BCS) with poor solubility and high permeability. Its dissolution is reasonably slow and limited absorption, so its bioavailability is unpredictable. This research aimed to develop a formulation of fenofibric acid tablet by liquisolid system to improve its dissolution. Propylene glycol as a non-volatile solvent used to disperse the active compound and some carrier materials like Avicel PH 101, Avicel PH 102, Neusilin US2, and Starch-1500 are used to adsorb the solvent. The liquisolid powder was compressed into tablets by the direct compressing method and characterized for its properties and possible drug-excipient interaction by XRD and FTIR analysis. It resulted the liquisolid tablets of fenofibric acid were within the acceptable limits criteria. The dissolution of liquisolid tablets was higher compared to conventional tablets prepared without liquisolid system. The XRD and FTIR analysis showed no chemical interactions between drug and excipient. The liquisolid formulation can be developed as an alternative for the formulation of fenofibric acid tablets in the pharmaceutical industry.

Keywords: Fenofibric acid; dissolution; liquisolid; propylene glycol

1. Pendahuluan

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat dan merupakan ligan *peroxisome proliferator activated receptor α* (PPAR α) yang menghambat biosintesis LDL (*low density lipoprotein*) dan meningkatkan HDL (*high density lipoprotein*), sehingga digunakan untuk menurunkan kadar lipid dalam darah (Alagona, 2010; Keating & Croom, 2007). Asam fenofibrat adalah suatu asam karboksilat, sedangkan fenofibrat merupakan senyawa ester (Rath *et al.*, 2005). Asam fenofibrat termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetik (SKB) kelas II subklas (a) untuk asam lemah, yaitu kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (Tsume *et al.*, 2014). Ketersediaan hayati absolut asam fenofibrat yang diberikan secara oral pada hewan uji (tikus) berkisar 40% (Wei *et al.*, 2017). Rendahnya kelarutan asam fenofibrat dalam air mengakibatkan disolusi berjalan lambat dan ketersediaan hayatinya sulit diprediksi, sehingga diperlukan upaya peningkatan disolusi.

Pendekatan yang telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati asam fenofibrat antara lain dilakukan oleh Kim *et al.*, (2015) yaitu dengan penambahan bahan pengalkalis MgCO_3 dan karagenan. Asam fenofibrat juga dibuat campuran dengan MgCO_3 perbandingan 2:1 yang meningkatkan kelarutan, disolusi, dan ketersediaan hayatinya (Kim *et al.*, 2016). Pembentukan dispersi padat terner asam fenofibrat dengan asam hyaluronat dan polietilenglikol (0,5:6:0,75) telah dilaporkan pula bahwa dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi mencapai 90% dalam waktu 15 menit (Yousaf *et al.*, 2018). Pembentukan dispersi padat permukaan asam fenofibrat dengan croscarmellose sodium juga telah dilakukan (Windriyati *et al.*, 2019), dan sodium starch glycolate (Windriyati & Shabrina, 2019). Pengembangan formulasi dengan sistem SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) juga telah dilakukan dengan hasil peningkatan disolusi asam fenofibrat hanya 1,6 kali dibandingkan dengan asam fenofibrat murni (Suhery *et al.*, 2020). Proses produksi nanokristal kurang fleksibel dan membutuhkan biaya cukup besar sehingga perlu dikembangkan alternatif formulasi tablet asam fenofibrat yang lebih dapat diterapkan dalam skala industri.

Sistem likuisolid adalah metode yang dapat diaplikasikan untuk meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati asam fenofibrat. Teknik likuisolid dapat diaplikasikan dalam skala industri dengan biaya relatif rendah karena tidak memerlukan energi yang besar dalam preparasinya seperti adanya pemanasan dan penggunaan pelarut organik (Lu *et al.*, 2017; Yadav & Yadav, 2009). Teknik likuisolid adalah cara pembuatan tablet yang dilakukan dengan mendispersikan bahan aktif dalam pelarut nonvolatil sehingga membentuk larutan atau suspensi. Perubahan bentuk menjadi serbuk kering yang mudah mengalir, non-adherent dan siap dikompresi dilakukan dengan penambahan bahan pembawa (*carrier*) sebagai adsorben dan

bahan pelapis (*coating*) (Spireas, 2002). Pelarut nonvolatil seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbat 80 dapat digunakan dalam sistem likuisolid. Propilenglikol dipilih sebagai pelarut nonvolatil dalam penelitian ini karena kelarutan asam fenofibrat yang lebih besar dalam propilenglikol (Karmarkar *et al.*, 2009; Sabale *et al.*, 2012). Eksiipien seperti selulosa mikrokristal (Avicel PH 101 dan 102), Neusilin® dan Starch 1500 digunakan sebagai adsorben, sedangkan Aerosil® digunakan sebagai bahan pelapisnya. Penggunaan Neusilin® dengan luas permukaan spesifik yang besar dan porositas yang tinggi diharapkan mampu mengadsorpsi suspensi obat dan mempertahankan partikel obat dalam keadaan terdispersi sangat halus sehingga disolusinya meningkat (Vranikova & Gajdziok, 2013; Vraníková *et al.*, 2015).

Formulasi tablet likuisolid asam fenofibrat perlu dilakukan pengembangan untuk mendapatkan karakter tablet dengan disolusi dan bioavailabilitas lebih baik karena kelarutan asam fenofibrat tergantung pH gastrointestinal. Kelarutan asam fenofibrat dalam air adalah 162,5 µg/ml, dalam pH 1,2 sebesar 1,4 µg/ml, dalam pH 4,0 sebesar 11,4 µg/ml, dan dalam pH 6,8 sebesar 1156 µg/ml (Kim *et al.*, 2016). Pendekatan likuisolid lebih mudah diterapkan dalam skala industri jika dibandingkan dengan pendekatan nanokristal dan dispersi padat karena tidak memerlukan energi yang besar sehingga biaya produksi lebih rendah. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan formulasi tablet dengan sistem likuisolid untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat.

2. Bahan dan Metode

Asam fenofibrat (BOC Science, US), propilenglikol, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Aerosil 200, Mg stearat dibeli dari Bratachem, Semarang, Neusilin US2 (Fuji Chemical, Jepang) dibeli dari PT. Megasetia Agung Kimia, Jakarta, Starch 1500 dan sodium starch glycolate sampel pemberian dari PT. Phapros, Semarang. Reagen yang digunakan NaOH dan KH_2PO_4 (Merck) serta akuades.

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

Model matematika yang dikembangkan Spireas (2000) digunakan untuk menghitung jumlah bahan pada masing-masing formula tablet likuisolid yang mengandung asam fenofibrat 35 mg sebagaimana Tabel 1. Perhitungan matematika digunakan untuk memprediksi kebutuhan

adsorben yang cukup untuk menyerap pelarut nonvolatil, namun adsorben tersebut masih dapat mempertahankan daya alir dan kompaktibilitas yang baik, karena tablet dibuat secara kempa langsung.

Preparasi sistem likuisolid dilakukan dengan cara asam fenofibrat disuspensikan dalam pelarut propilenglikol, kemudian ditambahkan campuran biner bahan pembawa dan bahan pelapis sebagai adsorben hingga terbentuk serbuk likuisolid. Serbuk diayak dengan ayakan 40-Mesh kemudian diuji daya alirnya untuk memastikan kemampuannya mengalir bebas agar tidak bermasalah saat dikompresi. Serbuk likuisolid yang terbentuk kemudian ditambahkan bahan penghancur Sodium Starch Glycolate (SSG) sebanyak 5% dan bahan pelicin Mg stearat 1% lalu dicampur dalam *cube mixer* dengan kecepatan 50 rpm selama 5 menit. Selanjutnya masa serbuk likuisolid dikompresi menjadi tablet.

Penelitian ini juga membuat tablet konvensional asam fenofibrat tanpa sistem likuisolid yang digunakan sebagai pembanding. Tablet tersebut dibuat dengan metode kempa langsung menggunakan bahan pengisi Avicel PH 102, penghancur SSG 5%, dan pelincir Mg stearat 1% dengan bobot tablet yang dihasilkan 300 mg.

Tabel 1. Komposisi tablet likuisolid yang mengandung asam fenofibrat 35 mg. Keterangan: %Cd = *concentration drug in solvent*, Lf = *liquid load factor*, W = *weight of drug and solvent in 1 unit tablet*, R = *excipient ratio of carrier material (Q) and coating material (q)*, SSG = *sodium starch glycolate*.

Kode	Adsorben pembawa penyalut	%Cd (w/w)	Lf	W	R	Q	q	SSG	Bobot tablet (g)
LS1	Avicel 1 PH	30	0,264	117	15	442	29,46	29,40	623
LS2	101 (Q) –	35	0,264	100	15	379	25,25	25,20	534
LS3	Aerosil (q)	40	0,264	88	15	331	22,096	22,05	467
LS4	Avicel 1	40	0,17	88	20	515	25,74	31,40	665
LS5	PH 102 (Q)	45	0,17	78	20	458	22,88	27,91	591
LS6	– Aerosil	50	0,17	70	20	412	20,58	25,12	532
LS7	(q)	25	0,315	140	15	444	29,63	30,70	651
LS8	Neusilin	30	0,315	116,67	15	370	24,692	25,59	542
LS9	(Q) –	35	0,315	100	15	317	21,16	21,93	465
LS10	Aerosil (q)	40	0,325	88	20	269 + (269,23)	13,46 + (13,46)	32,64	692
LS11	Starch 1500	50	0,325	70	20	215 + (215,38)	10,77 + (10,77)	26,12	553
LS12	(Q) – Aerosil (q)	60	0,325	20	20	358,97	17,94	21,76	461

2.1. Studi prakompresi

Studi prakompresi berupa uji daya alir dilakukan dengan pengamatan waktu alir (cara langsung) dan sudut diam (cara tidak langsung). Selain itu dilakukan juga pengujian kerapatan

nyata dan kerapatan mampat menggunakan alat uji pengetapan untuk perhitungan indeks kompresibilitas.

Analisis partikel likuisolid dilakukan menggunakan alat *X-ray Diffractometer* Shimadzu XRD-7000 dengan target Cu. Sampel serbuk likuisolid dimasukkan ke dalam holder sampel kemudian dipindai dengan tegangan 400 kV dan arus 300 mA pada rentang sudut 2θ 5-50° dengan tahapan waktu 0,5 detik. Difraktogram serbuk murni asam fenofibrat, selulosa mikrokristal, Neusilin, Starch 1500 sebagai adsorben utama juga dipindai dengan cara yang sama.

Analisis partikel likuisolid dengan Spektroskopi IR dilakukan dengan cara sampel dipindai pada daerah bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} dengan metode pelet KBr menggunakan alat Perkin Elmer FTIR software versi 10.6.1.

2.2. Evaluasi tablet likuisolid

Tablet likuisolid dianalisis kandungan zat aktif, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur serta disolusinya. Sesuai Farmakope Indonesia VI, sediaan tablet dengan kandungan zat aktif lebih dari 25 mg namun kurang dari 25% dari total bahan, maka pengujian keseragaman sediaan yang dilakukan adalah keseragaman kandungan (Kemenkes RI, 2020). Penetapan kadar tablet asam fenofibrat dilakukan menggunakan metode spektrofotometri yang telah diverifikasi sesuai dengan bahan, reagen dan instrument yang digunakan.

Uji disolusi tablet likuisolid asam fenofibrat menggunakan alat tipe II. Tablet dimasukkan ke dalam bejana yang berisi medium disolusi 900 ml dapar fosfat pH 6,8. Pengaduk diputar pada kecepatan 75 rpm dan sampel diambil pada menit ke 5, 15, 30, 45 dan 60 sebanyak 5 ml. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium baru dengan volume yang sama. Setelah melewati membran filter 0,45 masing-masing sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 298,5 nm sebagai panjang gelombang maksimum asam fenofibrat dalam larutan dapar pH 6,8. Konsentrasi asam fenofibrat terlarut dihitung menggunakan persamaan kurva kalibrasi $y = bx + a$ yang diperoleh dari larutan baku rentang konsentrasi 4-14 $\mu\text{g/mL}$.

3. Hasil dan Pembahasan

Sistem likuisolid asam fenofibrat dibuat menggunakan pelarut nonvolatil propilenglikol karena kelarutan asam fenofibrat dalam propilenglikol lebih besar (9,57%b/b) dibandingkan dalam pelarut nonvolatil lainnya (Sabale *et al.*, 2012), sehingga tidak terlalu banyak membutuhkan pelarut untuk mendispersikan zat aktif. Penggunaan pelarut yang terlalu banyak akan membutuhkan bahan pembawa sebagai adsorben yang lebih banyak pula untuk menyerapnya sehingga bobot tablet yang dihasilkan terlalu besar. Bahan pembawa yang

digunakan adalah bahan-bahan yang dapat menyerap pelarut propilenglikol dan masih menunjukkan kemampuan mengalir yang baik seperti selulosa mikrokristal (Avicel PH 101 dan pH 102), magnesium aluminium trisilikat yang berbentuk granul (Neusilin US2), serta Starch 1500. Bahan pelapis yang digunakan adalah silicon dioksida koloidal (Aerosil) yang bersifat voluminous sehingga efektif menyerap pelarut yang digunakan. Sistem likuisolid asam fenofibrat yang terbentuk menunjukkan daya alir dan kompresibilitas yang baik, sehingga tidak menimbulkan masalah saat dikompresi.

3.1. Karakteristik tablet likuisolid

Tablet likuisolid yang dibuat secara kempa langsung menghasilkan karakteristik sebagaimana tampak pada Tabel 2. Keragaman bobot tablet cukup seragam dengan rendahnya simpangan baku relatif yang dihasilkan tiap formula. Namun demikian untuk tablet dengan kandungan zat aktif lebih dari 25 mg namun tidak lebih dari 25%, maka parameter keseragaman sediaan ditunjukkan dengan keseragaman kandungan zat aktif. Semua formula tablet likuisolid menunjukkan kandungan zat aktif dalam rentang 91-100% terhadap kandungan teoritis 35 mg. Ketentuan umum kompendia menetapkan kriteria penerimaan untuk kandungan zat aktif dalam tablet adalah dalam rentang 90-110%.

Tabel 2. Karakteristik tablet likuisolid asam fenofibrat. Keterangan: *KL = tablet konvensional.

Kode	Bobot (mg)	Kekerasan (Kg/cm ²)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Kandungan zat aktif (%)
LS1	623.8 ± 1.28	4.468 ± 0.51	0.1 ± 0.07	3.68 ± 0.53	96.94 ± 0.01
LS2	533.1 ± 1.12	6.656 ± 0.90	0.4 ± 0.02	3.85 ± 0.74	92.9 ± 0.02
LS3	467.3 ± 0.86	7.614 ± 0.35	0.3 ± 0.19	2.44 ± 0.079	93.2 ± 0.04
LS4	664,6 ± 1,27	6,02 ± 0,48	0,2 ± 0,16	2,5 ± 0,5	99,4 ± 0,05
LS5	591,7 ± 2	5,62 ± 0,61	0,3 ± 0,12	4,5 ± 0,5	99,4 ± 0,05
LS6	532,9 ± 1,02	4,76 ± 0,73	0,3 ± 0,07	2,33 ± 0,58	98,8 ± 0,03
LS7	652,95 ± 1,23	6,09 ± 0,67	0,64 ± 0,17	8,94 ± 0,36	91,89 ± 0,02
LS8	541,70 ± 1,03	5,12 ± 0,86	0,46 ± 0,14	8,70 ± 0,30	96,98 ± 0,06
LS9	463,40 ± 0,33	7,35 ± 0,34	0,42 ± 0,11	11,59 ± 0,99	97,51 ± 0,06
LS10	692,4 ± 0,50	5,03 ± 0,32	0,64 ± 0,17	12,62 ± 1,15	93,23 ± 0,02
LS11	539 ± 2,32	6,06 ± 1,32	0,46 ± 0,14	1,74 ± 0,36	92,05 ± 0,07
LS12	462,5 ± 0,71	7,67 ± 1,01	0,42 ± 0,11	5,67 ± 0,71	99,17 ± 0,06
*KL	301,67 ± 6,19	8,99 ± 0,89	0,16 ± 0,05	1,13 ± 0,02	93,46 ± 1,54

Kekerasan tablet likuisolid berkisar 4-8 kg/cm² dan kerapuhan kurang dari 1%, tidak satupun tablet pecah atau mengalami kerusakan. Tablet likuisolid dengan adsorben Neusilin menunjukkan parameter kerapuhan lebih besar dibandingkan tablet likuisolid dengan adsorben selulosa mikrokristal maupun Starch 1500, namun masih memenuhi kriteria, hal ini disebabkan karakteristik Neusilin yang lebih halus dan ringan sehingga lebih banyak *finer* pada serbuk dan tablet likuisolid yang terbentuk. Kriteria kekerasan dan kerapuhan terpenuhi maka tablet likuisolid cukup kuat dan aman saat dilakukan proses pengemasan dan pengangkutan.

Tablet likuisolid menunjukkan waktu hancur yang memenuhi kriteria (2-13 menit). Waktu hancur relatif cepat (1-5 menit) pada beberapa formula, namun ada beberapa formula yang waktu hancurnya lebih dari 10 menit. Bahan penghancur yang digunakan dalam penelitian ini adalah Sodium Starch Glycolate (SSG) yang dikenal sebagai superdisintegran. Superdisintegran digunakan secara eksternal dari sistem likuisolid cukup efektif menghancurkan tablet dalam waktu singkat karena kapasitas penyerapan air yang cukup besar, berbeda halnya jika bahan penghancur yang digunakan bukan superdisintegran seperti amylum. Bahan penghancur ini dapat ditambahkan secara intragranular maupun ekstragranular untuk meningkatkan kinerjanya sebagai penghancur pada tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah sebagaimana diterapkan pada tablet parasetamol dan ibuprofen (Ainurofiq & Azizah, 2016; Rohmani & Rosyanti, 2019). Sistem likuisolid berbeda dengan granulasi basah, meskipun sama-sama menggunakan pelarut. Pelarut yang ditambahkan pada granulasi basah digunakan untuk melarutkan bahan pengikat, sehingga serbuk dapat dibuat menjadi granul kemudian pelarut tersebut dikeringkan dengan pemanasan dan diperoleh granul kering dengan daya alir lebih baik dibandingkan serbuk asalnya. Pelarut pada sistem likuisolid tidak digunakan untuk memperbesar partikel menjadi granul, namun justru untuk mendispersikan bahan aktif sehingga ukuran partikelnya lebih kecil. Pelarut dalam sistem likuisolid tidak dikeringkan dengan pemanasan, tapi diadsorpsi oleh adsorben yang mempunyai daya alir sangat baik sehingga tidak menimbulkan masalah saat proses kompresi.

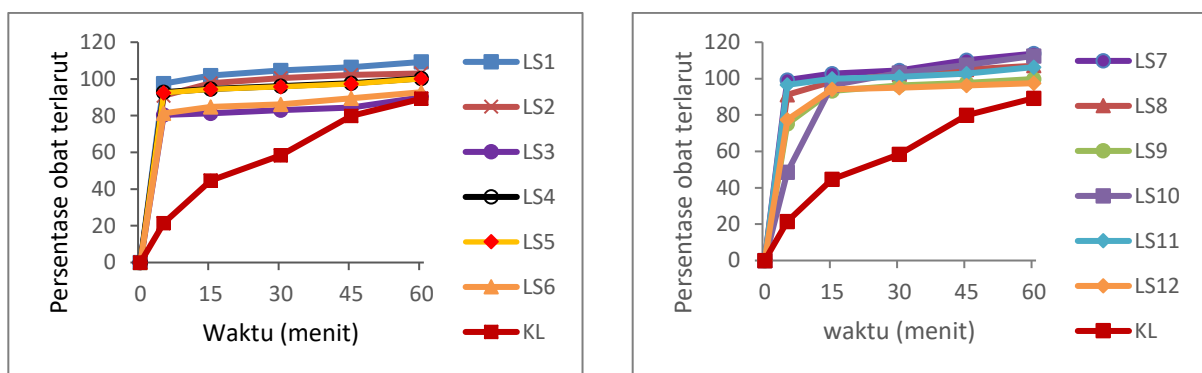
Waktu hancur tablet dipengaruhi oleh jenis dan jumlah bahan penghancur yang digunakan, serta tekanan kompresi yang mempengaruhi kekuatan ikatan antar partikel penyusun tablet. Jenis dan jumlah bahan penghancur yang digunakan dalam penelitian ini pada semua formula sama, yaitu SSG sebanyak 5%. Tekanan kompresi yang digunakan pada penelitian ini juga sama besarnya pada semua formula, dengan demikian perbedaan waktu hancur tablet likuisolid dipengaruhi oleh jenis adsorben yang digunakan. Besarnya tekanan kompresi yang sama pada jenis adsorben dalam tablet yang berbeda berakibat pada perbedaan kekerasan tablet dan waktu hancurnya. Tekanan kompresi berpengaruh terhadap kekuatan ikatan antar partikel penyusun tablet sehingga waktu hancur tablet berbeda. Neusilin yang digunakan menghasilkan tablet dengan waktu hancur relatif lebih lama, meskipun Neusilin US2 yang digunakan mempunyai kapasitas penyerapan air sebesar 2,4-3,1 ml/g (Fuji, 2015). Waktu hancur yang cepat menunjukkan cepatnya pelepasan zat aktif dari tablet likuisolid dan segera terdisolusi.

Sistem likuisolid mampu menghasilkan parameter tablet sebagaimana ditunjukkan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Sistem likuisolid dibuat menggunakan bahan-

bahan dengan sifat kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik, sehingga mampu menghasilkan tablet yang cukup kuat dan cepat hancur. Mikrokrystalin selulosa (Avicel PH), Neusilin (magnesium aluminium trisilikat), dan Starch 1500 (pati pregelatinisasi) sebagai adsorben pelarut nonvolatil diketahui mempunyai karakteristik yang baik sebagai bahan pembentuk tablet. Kemampuan bahan-bahan tersebut bersama dengan Aerosil sebagai bahan pelapis menghasilkan serbuk likuisolid bahan obat yang mudah mengalir dan dapat dikompresi dengan baik. Penggunaan sodium starch glycolate sebagai bahan penghancur membuat tablet likuisolid dapat hancur lebih cepat dan Magnesium stearat sebagai pelincir menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang rendah.

3.2. Disolusi

Disolusi tablet likuisolid dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 karena asam fenofibrat sebagai bahan aktif lebih larut dalam medium tersebut dibandingkan dalam pH yang lebih rendah. Profil disolusi tablet likuisolid dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Profil disolusi tablet likuisolid asam fenofibrat (LS1-LS12) dan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid (KL).

Formula tablet likuisolid keseluruhannya menghasilkan profil disolusi cukup cepat. Zat aktif terlarut 80-100% dalam waktu kurang dari 30 menit, sedangkan tablet konvensional memerlukan waktu lebih dari 60 menit. Disolusi paling cepat dan tinggi yaitu lebih dari 90% dalam waktu 5 menit ditunjukkan oleh tablet yang menggunakan adsorben selulosa mikrokrystal, baik Avicel PH 101 (LS1-LS3) maupun Avicel PH 102 (LS4-LS6). Adsorben ini mampu dengan cepat menyerap molekul air dari medium sehingga tablet lebih cepat terdisolusi. Avicel PH 101 yang berbentuk serbuk halus lebih cepat menyerap medium disolusi dibandingkan Avicel PH 102 yang berbentuk granul.

Disolusi asam fenofibrat dari tablet dengan sistem likuisolid setara dengan disolusi dari tablet dengan sistem dispersi padat permukaan yang menggunakan croscarmellose sodium (Windriyati, *et al.*, 2019), namun lebih cepat dibandingkan dengan disolusi dari tablet dengan sistem dispersi padat permukaan menggunakan sodium starch glikolat (Windriyati & Shabrina, 2019), maupun dari sistem dispersi padat dengan asam hyaluronat dan polietilenglikol (Yousaf

et al., 2018) juga dari sistem SNEDDS (Suhery *et al.*, 2020). Perbedaan profil disolusi dari masing-masing sistem pendekatan yang digunakan untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat dapat juga disebabkan perbedaan karakteristik bahan baku yang digunakan oleh masing-masing peneliti.

Zat aktif pada sistem likuisolid lebih mudah terbasahi karena telah tersuspensi dalam pelarut nonvolatil yang digunakan. Propilenglikol sebagai pelarut nonvolatil mampu mendispersikan zat aktif menjadi lebih halus sehingga lebih mudah melarut, setelah tablet hancur, partikel likuisolid akan segera terdispersi secara molekuler. Keberhasilan pendekatan dengan sistem likuisolid ini mempunyai keterbatasan mengingat kandungan bahan aktif dalam tablet 35 mg namun bobot tablet yang dihasilkan cukup besar hingga mencapai 400-700 mg, jika kandungan bahan aktif dalam tablet menjadi 105 mg sebagaimana dilakukan oleh Windriyati *et al.*, (2019) maka bobot tablet menjadi jauh lebih besar dan tidak efisien dalam hal penggunaan eksipien lainnya serta kurang nyaman digunakan.

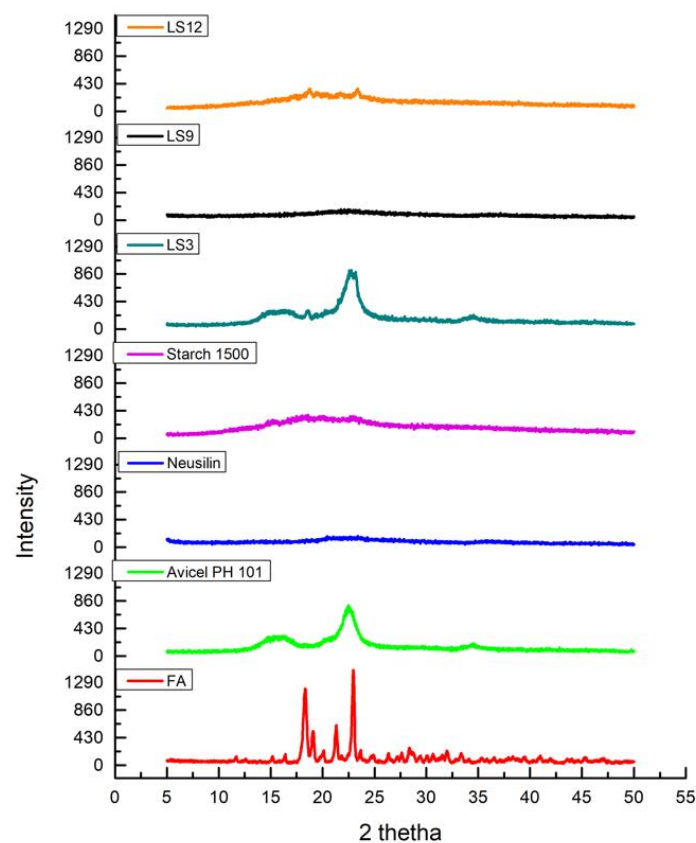
3.3. Karakterisasi partikel likuisolid dengan XRD dan FTIR

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

Difraktogram XRD (Gambar 2) serbuk murni asam fenofibrat berupa pola khas yang terdiri dari banyak puncak difraksi. Serbuk murni asam fenofibrat berupa kristalin dengan puncak utama pada $(2\theta) 23^\circ$ (polimorf II). Berdasarkan dokumen Polimorf asam fenofibrat diketahui ada 2 berdasarkan dokumen Paten AS. Polimorf I menunjukkan puncak karakteristik XRD pada $15^\circ(2\theta)$, sedangkan polimorf II mempunyai puncak karakteristik XRD pada 7° , 17° dan $24^\circ(2\theta)$ (Sun *et al.*, 2009).

Avicel PH 101 sebagai komponen utama dalam sistem likuisolid LS3 menunjukkan pola difraksi khas dengan puncak pada $22,55(2\theta)$, sedangkan pada sampel sistem likuisolid LS3, tidak tampak gambaran difraktogram kristalin dari asam fenofibrat, namun ada puncak pada $22,75(2\theta)$ yang menunjukkan bahwa eksipien utama berupa Avicel PH 101 tampak jelas mendominasi pada sistem likuisolid. Fenomena ini juga tampak pada difraktogram Neusilin sebagai komponen utama dalam sistem likuisolid LS9 dan Starch 1500 sebagai komponen utama sistem likuisolid LS12. Neusilin dan Starch 1500 berupa amorf yang dalam sistem

likuisolid LS9 dan LS12 menyelubungi asam fenofibrat sebagai zat aktif. Tidak adanya puncak-puncak tajam ciri khas dari asam fenofibrat dalam semua sampel serbuk likuisolid menggambarkan bahwa partikel zat aktif terselubung atau terdilusi di dalam partikel adsorben yang digunakan. Tidak adanya gambaran pola kristalin dalam difraktogram sistem likuisolid karena terjadi solubilisasi partikel dalam pelarut nonvolatil propilenglikol yang kemudian diadsorpsi oleh bahan pembawa yang berfungsi sebagai adsorben seperti selulosa mikrokristal (Avicel PH 101), magnesium alumino trisilikat (Neusilin) dan pati terpragelatisasi (Starch 1500). Solubilisasi yang terjadi pada partikel asam fenofibrat dalam sistem likuisolid mengakibatkan perubahan karakteristiknya termasuk peningkatan disolusi (Gubbi & Jarag, 2010).



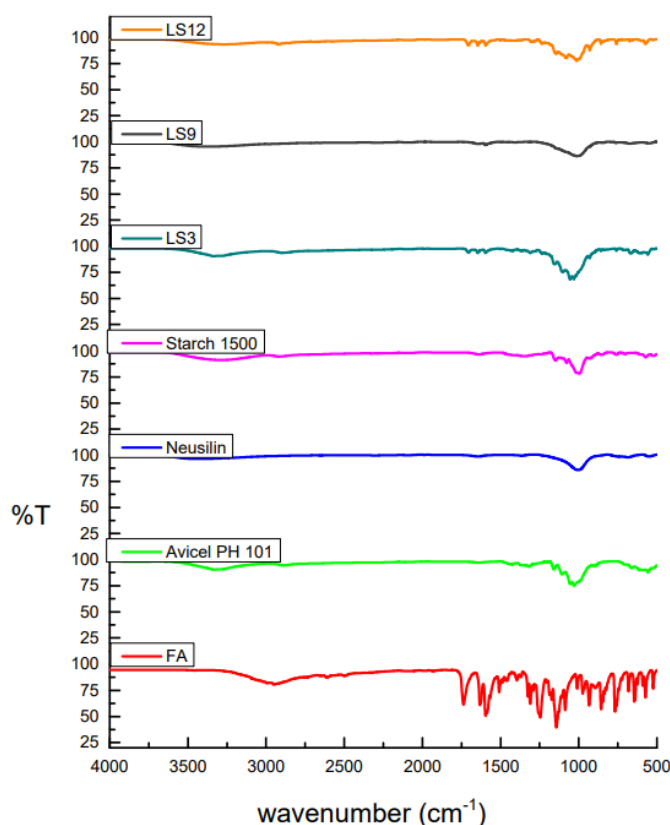
Gambar 2. Difraktogram XRD serbuk asal asam fenofibrat, bahan adsorben dan sistem likuisolid.

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

Spektrum IR serbuk murni asam fenofibrat yang digunakan pada tablet likuisolid menunjukkan karakteristik puncak lebar pada bilangan gelombang 2950 cm^{-1} (regangan O-H),

mengindikasikan adanya gugus asam karboksilat pada struktur dimer asam fenofibrat. Puncak pada 1737 cm^{-1} (regangan $\text{C}=\text{O}$) dan 1632 cm^{-1} (regangan simetris $\text{C}-\text{C}=\text{C}$) menunjukkan gugus fungsi alkena dan keton. Puncak pada 1596 cm^{-1} dan 1586 cm^{-1} (regangan simetris $\text{C}-\text{C}=\text{C}$) menunjukkan cincin aromatik, dan vibrasi pada 757 cm^{-1} dan 644 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus alkil halida ($\text{C}-\text{Cl}$).

Spektrum IR sampel likuisolid LS3, LS9 dan LS12 menunjukkan pola yang mirip dengan Avicel PH 101, Neusilin dan Starch 1500 sebagai komponen utama dalam sistem likuisolid. Tidak tampak pola spektrum IR asam fenofibrat pada ketiga spektrum sistem likuisolid. Hal ini menunjukkan zat aktif asam fenofibrat terdilusi dalam adsorben yang digunakan. Analisis FTIR serbuk likuisolid asam fenofibrat juga mengindikasikan adanya penurunan intensitas pada puncak-puncak serapan utama yang disebabkan lebih rendahnya kandungan asam fenofibrat dalam sampel yang diamati dibandingkan dengan sampel asam fenofibrat murni.



Gambar 3. Spektrum IR serbuk murni asam fenofibrat, bahan adsorben, dan sistem likuisolid.

4. Kesimpulan

Tablet asam fenofibrat yang dibuat dengan sistem likuisolid menggunakan pelarut propilenglikol dan adsorben Avicel PH 101, Avicel PH 102, Neusilin serta Starch 1500 menghasilkan karakteristik tablet yang memenuhi kriteria Farmakope Indonesia. Disolusi asam fenofibrat dari tablet likuisolid meningkat dibandingkan dengan tablet konvensional yang dibuat tanpa sistem likuisolid. Adsorben Avicel PH 101 dan Avicel PH 102 menghasilkan profil

disolusi yang lebih cepat dibandingkan Neusilin dan Starch 1500. Peningkatan disolusi terjadi karena peningkatan keterbasahan partikel akibat keberadaan pelarut propilenglikol. Terjadi dilusi partikel asam fenofibrat oleh adsorben yang digunakan dalam sistem likuisolid. Formulasi likuisolid asam fenofibrat dapat diterapkan untuk produksi tablet asam fenofibrat dengan karakteristik disolusi lebih baik sehingga bioavailabilitasnya meningkat.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih diucapkan kepada LP2M Universitas Wahid Hasyim yang telah memberikan dana penelitian melalui skim penelitian kompetitif DIPA Unwahas tahun 2021. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada PT. Phapros, Tbk. atas sampel bahan Starch 1500 dan SSG.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Ainurofiq, A., dan Azizah, N. (2016), Perbandingan Penggunaan Bahan Penghancur Secara Intragranular, Ekstragranular, dan Kombinasinya. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(01), 1-9.
- Alagona, P. (2010). Fenofibric Acid: A New Fibrate Approved for Use in Combination with Statin for the Treatment of Mixed Dyslipidemia. *Vascular Health and Risk Management*, 6(1), 351–362.
- Fuji Chemical Industry Co., Ltd. (2015). *The Specialty Excipient Neusilin®*. Available from: http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_brochure.pdf. (Diakses tanggal 15 Juni 2021).
- Gubbi, S.R., dan Jarag, R. (2010), Formulation and Characterization of Atorvastatin Calcium Liquesolid Compacts. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 50–60.
- Karmarkar, A.B., Gonjari, I.D., Hosmani, A.H., Dhabale, P.N., dan Bhise, S.B. (2009). Dissolution Rate Enhancement of Fenofibrate using Liquesolid Tablet Technique. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28(2), 219-25.
- Keating, G. M., dan Croom, K. F. (2007). Fenofibrate: A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, The Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*, 67(1), 121–153.
- Kemenkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, K. S., Jin, S. G., Mustapha, O., Yousaf, A. M., Kim, D. W., Kim, Y. H., Kim, J. O., Yong, C. S., Woo, J. S., dan Choi, H. G. (2015). Novel Fenofibric Acid-Loaded Controlled Release Pellet Bioequivalent to Choline Fenofibrate-Loaded Commercial Product in Beagle Dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, 490(1–2), 273–280.
- Kim, K. S., Kim, J. H., Jin, S. G., Kim, D. W., Kim, D. S., Kim, J. O., Yong, C. S., Cho, K. H., Li, D. X., Woo, J. S., dan Choi, H. G. (2016). Effect of Magnesium Carbonate on The Solubility, Dissolution and Oral Bioavailability of Fenofibric Acid Powder as an Alkalisolubilizer. *Archives of Pharmacol Research*, 39(4), 531–538.
- Lu, M., Xing, H., Jiang, J., Chen, X., Yang, T., Wang, D., dan Ding, P. (2017), Liquesolid Technique and Its Applications in Pharmaceutics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(2). 115–123.
- Rath, N. P., Haq, W., dan Balendiran, G. K. (2005). Fenofibric Acid. *Acta Crystallographica: Crystal Structure Communications*, 61(2), 81–84.

- Rohmani, S., dan Rosyanti, H. (2019), Perbedaan Metode Penambahan Bahan Penghancur secar Intragranular Ekstragranular terhadap Sifat Fisik serta Profil Disolusi Tablet. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 95-108.
- Sabale, P. M., Grampurohit, N. D., Gaikawad, D. D., Gadhave, M.V., Shingade, G. M., Shaik, G. (2012). Lquisolid Technique for Enhancement of Dissolution Properties of Fenofibrate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(5), 1481-1486.
- Spireas, Spiridon. (2002): Lquisolid Systems and Methods of Preparing Same, *United States Patent 6423339B1*.
- Suhery, W. N., Sumirtapura, Y. C., Pamudji, J. S., dan Mudhakhir, D. (2020). Development and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Formulation for Enhancing Dissolution of Fenofibric Acid. *Journal of Research in Pharmacy*, 24(5), 738-747.
- Sun, T., Hall, M. L., Isbester, P. K., dan Whiteheat, B. R. (2009): Fenofibric Acid Polymorph; Methods of Making; and Methods of Use Thereof. *United States Patent Application Publication no US 2009/0187040 A1*.
- Tsume, Y., Mudie, D. M., Langguth, P., Amidon, G. E., dan Amidon, G. L. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for In Vivo Predictive Dissolution (IPD) Methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 152–163.
- Vranikova, B., dan Gajdziok, J. (2013), Lquisolid Systems and Aspects Influencing Their Research and Development. *Acta Pharmaceutica*, 63(4), 447–465.
- Vraníková, B., Gajdziok, J., dan Vetchý, D. (2015). Modern Evaluation of Lquisolid Systems with Varying Amounts of Liquid Phase Prepared Using Two Different Methods. *Biomed Research international*, 22(2), 138-147.
- Wei, X., Li, P., Liu, M., Du, Y., Wang, M., Zhang, J., Wang, J., Liu, H., dan Liu, X. (2017). Absolute Oral Bioavailability of Fenofibric Acid and Choline Fenofibrate in Rats Determined by Ultra-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 31(4).
- Windriyati, Y. N., Sumirtapura, Y.C., dan Pamudji, J.S. (2019). Dissolution Enhancement and Physicochemical Characterization of Fenofibric Acid in Surface Solid Dispersion with Croscarmellose Sodium. *Journal of Research in Pharmacy*, 23(2), 315–325.
- Windriyati, Y.N. dan Shabrina, A. (2019). Dispersi Padat Permukaan dengan Sodium Starch Glycolate. *Cendekia Eksakta*, 4(1), 39–44.
- Yadav, V. B. dan Yadav, A.V. (2009). Lquisolid Granulation Technique for Tablet Manufacturing: An Overview. *Journal of Pharmacy Research*, 2(4): 670–674.
- Yousaf, A. M., Ramzan, M., Shahzad, Y., Mahmood, T., dan Jamshaid, M. (2018). Fabrication and In Vitro Characterization of Fenofibric Acid-Loaded Hyaluronic Acid – Polyethylene Glycol Polymeric Composites with Enhanced Drug Solubility and Dissolution Rate. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 68(9), 510-515.





Potential Fish Oil as Acute Hepatitis Candidate by Hepatoprotective Mechanism: A-review

Heru Sasongko^{1*}, Muhammad Fiqri Zulpadly¹ and Yeni Farida²

¹Department of Pharmacy, Vocational School, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

²Department of Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Science, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*correspondence email: heru_sasongko@staff.uns.ac.id

Received 13 December 2022, Accepted 14 June 2023, Published 20 June 2023

Abstract: Acute hepatitis is a health concern that emerged during the COVID-19 outbreak. Toxic drugs, infections, autoimmune diseases, and other causes may induce acute hepatitis, which is deadly. Acute hepatitis isn't treatable. Renewable natural products, such as fish, are used in complementary treatment. This paper mentions current preclinical and clinical studies of omega-3 fatty acids (N-3 FAs) for hepatoprotection. The mechanism of inhibition of oxidative stress and inflammation in the liver is the subject of discussion associated with its potential as a treatment for acute hepatitis. This review article on acute hepatitis treatment analyzed original articles, books, and other relevant material from the Web of Science, Scopus, and PubMed. The literature search was conducted in April-July 2022. The keywords explored during the literature investigation were "omega-3 or EPA or DHA or fish oil," "hepatoprotective," "acute hepatitis," "inflammatory", and "stress oxidative". The study's results show that N-3 FAs can protect against liver damage through inflammation and oxidative stress pathways. Enzyme parameters of liver damage, proinflammatory cytokines, and oxidative stress can be inhibited by the administration of fish oil and its derivatives. Even though not all clinical trial parameters are directly related to animal tests, the results of this study show that omega-3 fatty acids should be considered a treatment option for acute hepatitis.

Keywords: Acute hepatitis; inflammatory; omega-3; stress oxidative

1. Introduction

Acute hepatitis is evidence of a health issue that arises when the world focuses on COVID-19. Acute hepatitis may be caused by toxic substances, viruses, autoimmune disorders, and other factors, all of which have a bad prognosis and a high mortality rate (Shalimar *et al.*, 2020; Sallam *et al.*, 2022). It's a worldwide health concern. There are no acute hepatitis drugs. New effective treatments for acute hepatitis are a global research priority (Huang *et al.*, 2022). Renewable natural materials are an option for complementary therapy (Bruce *et al.*, 2021), especially those sourced from marine and inland waters such as fish (Sasongko *et al.*, 2022).

Fish is a well-known source of high-quality polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (Gómez-Limia *et al.*, 2020; Sasongko *et al.*, 2019). Seafood is rich in critical unsaturated fatty acids, including docosahexaenoic (DHA), eicosapentaenoic (EPA), and docosapentaenoic (DPA), which have several health benefits (Al-Obaidi & Al-Izzi, 2021). In the current research development, there have been many uses of nutrients from food as medicine (Sasongko *et al.*,

2017). The utilization of fatty acids, especially EPA and DHA, from fish sources as medicine has been developed for complementary therapy (AbuMweis *et al.*, 2021). Omega-3 fatty acids (N-3 FAs), especially EPA and DHA, are known to affect anti-inflammatory, antioxidant, anticancer positively, cardiovascular disease, hepatoprotective and immunomodulatory activities El-Mowafy *et al.*, 2022). Although some clinical trials consider EPA and DHA as placebo-like and even prove that these fatty acids have no effect, the dose, duration, patient adherence to taking the drug, and source of omega-3 are key factors for effect (Sasongko *et al.*, 2022). Animal investigations show that EPA or DHA influences cardiac function by modifying fatty acid content in the rat heart (Yamanushi *et al.*, 2014). Omega-3 fatty acids inhibit heart fibrosis in pressure-overloaded mice. Omega-3 PUFA, EPA and DHA are well-documented to have hepatoprotective effects by regulating fatty acid metabolism, preventing lipogenesis, and reducing inflammation and oxidative stress (Wang *et al.*, 2017).

In the future, people's perspectives on the use of food as medicine might be changed by this approach. The significant aspect of this review is the use of N-3 FAs from fish oil to treat acute hepatitis with signs of oxidative stress and inflammatory pathways. This article aims to provide information on recent developments in preclinical and clinical trials of N-3 FAs as a treatment for acute hepatitis. Furthermore, practical aspects addressing the effects of N-3 FAs supplementation on acute hepatitis, including dosage, method of administration, treatment duration, population, and biomarkers, will be explored.

2. Material and Methods

This review article on acute hepatitis therapy was prepared by identifying, studying, and compiling some original papers, books, and other relevant literature from credible international databases such as Scopus and PubMed. The literature search was conducted between April and July 2022. The keywords investigated during the literature review were "omega-3 or EPA or DHA or fish oil," "hepatoprotective," "acute hepatitis," "inflammatory", and "stress oxidative." The inclusion criteria to select the papers were: (1) studies regarding the treatment of hepatitis using fish oil containing omega-3 polyunsaturated fatty acids and their derivatives between 2012–2022; (2) omega-3 polyunsaturated fatty acid mechanisms of action in hepatitis between 2012–2022; (3) the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids to treat hepatitis is supported by both in-vivo and human clinical trials; and (4) all papers written in English. The exclusion criteria of the papers were (1) not open access journal, (2) the article is a review, and (3) does not accurately describe the variables or experimental procedure.

3. Acute Hepatitis

Children with severe acute hepatitis with no clear cause have been getting sicker worldwide recently (Chen *et al.*, 2022). Hepatitis is a liver inflammation caused by infectious agents such as bacteria or non-infectious agents such as medications, alcohol, or hepatotoxic chemicals. Acute viral hepatitis (AVH) is usually caused by hepatitis A or E virus infection and may vary from preclinical illness to liver failure (Benzamin *et al.*, 2019). Age (>40) and previous liver disease are associated with more severe acute hepatitis A. Some people can have unusual clinical signs, like recurrent hepatitis, prolonged cholestasis, or even signs outside of the liver (Shin & Jeong, 2018). Marsh *et al.* (2022) reported five infants with severe acute hepatitis of an unknown cause in April 2022. In prior years, the number of instances surpassed the whole year (Marsh *et al.*, 2022). In Alabama, USA, 9 incidents were found retrospectively from October 2021 to February 2022 (Baker *et al.*, 2022). As of April 18, 2022, 6 out of 24 nations reported at least 3 times more instances than the 5-year norm (van Beek *et al.*, 2022). The causes of the present epidemic of severe acute hepatitis are unclear and are being investigated. All of the possible causes that have been written about and are presented here are still just hypotheses that need to be tested (Chen *et al.*, 2022). Clinical symptoms include acute hepatitis with elevated aspartate or alanine transaminases. The disease progresses quickly. Jaundice (71%), nausea (63%), and pale stools (50%). Early symptoms include diarrhea (45%), stomach discomfort (42%), and nausea (31%). 31% have a fever, and 19% have respiratory problems (van Beek *et al.*, 2022). Hepatomegaly is more prevalent than splenomegaly. Hepatic encephalopathy may arise during hospitalization (Baker *et al.*, 2022). Pathogens may be collected from whole blood, serum, respiratory droplets, faeces, urine, or other bodily fluids. There is currently a shortage of data about potential therapeutic options. The treatment plan below is based on current research and what our hospital has learned from treating children with severe hepatitis (Chen *et al.*, 2022). The use of hepatoprotective is one solution to overcome acute hepatitis. Studies have shown that omega-3 fatty acids, which are found in fish oil, have anti-inflammatory and antioxidant properties that could protect the liver from toxic substances, viruses or autoimmune disease (Figure 1).

4. Fish Oil as Hepatoprotective

Acute hepatitis is a serious disease with a high death rate. It can be caused by toxic drugs, infections, autoimmune diseases, and other things. A substance or material used to protect or damage the liver is called a hepatoprotector (Sasongko & Sugiyarto, 2018). The health benefits of fish oil containing N-3 FAs, particularly-linolenic acid (ALA), EPA, and DHA, have been well-established in human studies (Sasongko *et al.*, 2022). A recent study indicates that N-3

FAs may have a preventive role in various cardiometabolic risk factors, including hepatoprotection (El-Mowafy *et al.*, 2022). Randomized and non-randomized clinical studies in adults have indicated that supplementing with N-3 FAs, particularly EPA and DHA, reduces liver disease (Sangouni *et al.*, 2021). DHA supplementation reduces hepatic steatosis, lowers blood alanine aminotransferase (ALT) and lipid levels, and increases insulin sensitivity in children (Nobili *et al.*, 2013). Fish oil and its ingredients may be utilized as a hepatoprotective and antioxidant dietary supplement, especially in individuals taking anti-tubercular medication who are at risk for hepatotoxicity (Basheer *et al.*, 2017). N-3 FAs effectively slowed down acetaminophen overdose caused by acute liver injury. Mechanically, this protective action appears to reduce C-jun N-terminal kinase (JNK) through the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-mitogen kinase 4 (MKK4) signalling pathway and stopping inflammation caused by nuclear factor kappa B (NF- κ B) (Feng *et al.*, 2018). The previous study shows that N-3 FAs from fish oil may function as an antioxidant against thioacetamide-induced hepatic fibrosis, suggesting its application in treatment (Al-Attar & Al-Rethea, 2017). A Randomized Controlled Trial (RCT) study in children aged 2 to 19 years with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) found that N-3 FAs aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase levels improved when compared to placebo (Janczyk *et al.*, 2015). Table 1 and Table 2 are a summary of the clinical trials and animal studies that have been done on the use of fish oil and its derivatives to treat liver injury.

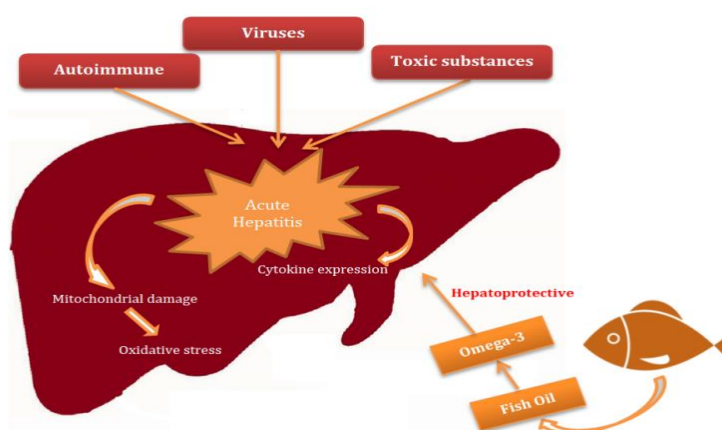


Figure 1. Effects of toxic substances on acute hepatitis and fish oil as hepatoprotective by anti-inflammatory and antioxidant pathways adapted by Scorletti & Byrne (2018).

Table 1. The clinical trials studies of fish oil enriched with omega-3 and its derivatives in liver injury. Description: symbols ↑ or ↓ = significantly different compared with the control group; ↔ = not significantly different compared with the control group, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, TB: Total bilirubin, MDA = malondialdehyde, TAC: Total antioxidant capacity, GPX = glutathione peroxidase, CAT = catalase, SOD = superoxide dismutase, GSH = glutathione, Nox = nitric oxide, TNF-α = Tumor necrosis factor alpha, IL-6 = interleukin-6, IL-10 = interleukin-10, NF-Kb = nuclear factor kappa B.

Sample	Study design	Study population	Duration	Dose	Clinical liver outcomes	Reference
DHA	Double-blind, parallel-group, placebo-controlled randomized trial	<18 years old (N=58)	29 months	250 mg/day p.o	↓ ALT	(Pacifico <i>et al.</i> , 2015)
Fish oil (Omegaven 10%)	Baseline and follow-up clinical trial	20-45 years old (N=15)	4 week	10 g/ day or 0.15–0.2 g/kg p.n.	↓TB, ↓ALT, ↓cholestasis and inflammation observation in liver histology biopsy	(Xu <i>et al.</i> , 2012)
Omega-3 (1000 mg/capsule contained 180 mg EPA and 120 mg DHA)	Double-blind, randomized controlled clinical trial	18-65 years old (N=56)	12 week	2 g/day p.o	↑ GGT and ↑ FLI	(Sangouni <i>et al.</i> , 2021)
Fish oil containing omega-3 LC-PUFA (DHA and EPA in a 3:2 proportion)	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	2-19 years old (N=64)	24 week	450-1300 mg/day p.o	↓AST and ↓GGTP	(Janczyk <i>et al.</i> , 2015)
Fish oils contained 900 mg EPA and 600 mg DHA	Single-center, double-blind, randomized controlled trial	18-65 years old (N=104)	2 week	5 gr/day via nasogastric tube	↔ liver enzymes	(Rashidi <i>et al.</i> , 2020)
Fish oil 1000 mg (180 mg EPA and 120 mg DHA)	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial	≤16 years old (N=70)	6 months	1000 mg/day p.o	↓ALT, ↓AST, ↓ALP, ↓Direct bilirubin, and ↓GGT	(Elbarbary <i>et al.</i> , 2016)
Omega-3 0.315 g (64% ALA, 16% EPA, and 21% DHA)	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	18-75 years old (N=50)	6 months	three capsules daily containing 0.315 g of omega-3 p.o	↔ liver enzymes	(Nogueira <i>et al.</i> , 2016)

Table 2. The animal studies of fish oil enriched with omega-3 and its derivatives in liver injury. Description: symbols ↑ or ↓ = significantly different compared with the control group; ↔ = not significantly different compared with the control group, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, TB = Total bilirubin, MDA = malondialdehyde, TAC = Total antioxidant capacity, GPX = glutathione peroxidase, CAT = catalase, SOD = superoxide dismutase, GSH = glutathione, Nox = nitric oxide, TNF-α = Tumor necrosis factor alpha, IL-6 = interleukin-6, IL-10 = interleukin-10, NF-Kb = nuclear factor kappa B.

Sample	Animals	Duration	Dose	Outcomes	Reference
EPA and DHA	Male Sprague-Dawley rats	2 weeks	250 mg/kg DHA and 300 mg/kg EPA separately, p.o	DHA = liver enzymes: ↓ALT, ↓ALK, ↓γ-GT, and ↑albumin; antioxidant marker: ↑GSH and ↓MDA; inflammatory marker: ↓TNF-α and ↓IL-6 EPA = liver enzymes: ↓ALT, ↓ALK, ↓γ-GT, and ↔albumin; antioxidant marker : ↔ GSH and ↓MDA; inflammatory marker : ↓TNF-α and ↓IL-6	(El-Mowafy <i>et al.</i> , 2022)
Fish Oil	Male Wistar rats	2 week	4 ml/kg, i.p	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST, and ↓ALP; antioxidant marker: ↑GSH and ↓MDA; inflammatory marker: n/a	(Basheer <i>et al.</i> , 2017)
Omega-3 (EPA and DHA in a 3:2 ratio)	Male Sprague-Dawley rats	8 weeks	150 mg/kg/day, p.o	liver enzymes: ↓AST, ↓total bilirubin, ↑albumin, ↑total protein, and ↔ ALT, antioxidant marker: ↓MDA; inflammatory marker: NF-κB	(Abo El-Magd <i>et al.</i> , 2015)
Omega-3	Male Sprague-Dawley rats	7 day	Omega-3 (270 mg/kg EPA and 180 mg/kg DHA) /day, p.o	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST antioxidant marker: ↓MDA and ↑TAC inflammatory marker: ↓TNF-α and ↓IL-10	(Eraky & Abo El-Magd, 2020)
Omega-3 (EPA and DHA in a 3:2 ratio)	Male Wistar rats	3 week	100 and 300 mg/kg/day, p.o	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST, ↓ALP, and ↓TB bilirubin antioxidant marker: ↓MDA, ↑GPX, ↑CAT, ↑TAC, and ↑SOD	(Olayaki <i>et al.</i> , 2018)
DHA	Male Sprague-Dawley rats	8 week	1000 nmol/kg/ day, i.p.	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST, and ↓ALP antioxidant marker: ↓MDA and ↑GSH inflammatory marker: ↓TNF-α and ↓IL-6	(He <i>et al.</i> , 2017)
Fish oil	Male Wistar rats	4 week	20% on feed formula (200 g/kg/ day)	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST antioxidant marker: ↓MDA, ↑GPX, ↑CAT, and ↑SOD	(Daidj & Lamri-Senhadj, 2021)
Fish oil	Female albino rats	4 week	117.6 mg/kg, p.o	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST, and ↓ALP antioxidant marker: ↓MDA, ↑CAT, and ↑GSH	(Refaie <i>et al.</i> , 2021)
Omega-3	Female Wistar albino rats	3 week	50 and 100 mg/kg/day, p.o.	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST antioxidant marker: ↔MDA, ↓NOx, and ↑GSH inflammatory marker: ↓TNF-α and ↓IL-6	(El-Gendy <i>et al.</i> , 2021)
Omega-3	Female Wistar albino rats	4 week	25; 50 and 100 mg/kg /day, p.o.	liver enzymes: ↓ALT, ↓AST, ↓total billirubin, ↓direct bilirubin antioxidant marker: ↓MDA and ↑GSH inflammatory marker: ↓TNF-α	(Saleh <i>et al.</i> , 2022)

5. Inflammation Targets

Inflammation is the underlying cause of several physiological and pathological processes in disease. Effective acute inflammation is the consequence of the inflammatory response, which aims to eliminate or avoid the source of the disturbance and restore function and balance. If abnormal conditions continue, however, a persistent inflammatory state develops (Mariqueo & Zúñiga-Hernández, 2020). Chronic liver disorders are characterized by inflammation. Prolonged inflammation from liver injury deposits fibrous proteins, glycoproteins, and proteoglycans as extracellular matrix (Shoieb *et al.*, 2020). Due to hepatocytes' failed attempts to cure the liver injury, fibrosis developed. As tissue damage persists, healing slows, and extracellular matrix deposition continues (Bataller & Brenner, 2005). Eicosanoids are a group of powerful chemical messengers that play a role in immune and inflammatory responses. They are made from PUFAs with 20 carbons and oxygen. Most of the time, they are not stored in cells. Instead, they are made when needed. In the liver, N-3 FAs are turned into bioactive eicosanoids by a series of enzymes. These bioactive eicosanoids help control inflammation and balance the body's systems (Igarashi *et al.*, 2007). The hepatoprotective benefits of N-3 FAs are related to the anti-inflammatory environment and the rise of M2 polarization, which work through a fatty acid receptor in Küpffer cells, providing the hepatic with decreased sensitivity to inflammation (Raptis *et al.*, 2014). Omega-3 FAs promote cell development and decrease inflammation, cytokine release, and hepatocyte death. This is connected to liver kinase b1 (LKB1)- adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signals that govern bile canalicular development, hepatocyte polarization, and proliferation. N-3 FAs may assist trigger cellular regeneration pathways (Qiu *et al.*, 2012).

6. Oxidative Stress Targets

Liver injury causes redox homeostasis imbalance, characterized by an increase in ROS and a loss in antioxidant defenses, resulting in the oxidation of DNA and other macromolecules, including lipids and liver damage (Alasmari *et al.*, 2021). The past oxidative stress theory was validated by assessing additional major oxidative markers, including reduced GSH in the liver and TAC in the blood (El-Mowafy *et al.*, 2022). Omega-3 FAs decreased oxidative stress in the liver by reducing MDA and NO and increasing GSH, GPX, CAT, and SOD (Daidj & Lamri-Senhadj, 2021). Despite the benefits of N-3 FAs supplementation, PUFAs in the diet lead to increased amounts of oxidizable substrate that may de-regulate redox regulation and promote oxidative stress (Liu *et al.*, 2000). Omega-3 FAs upregulate superoxide dismutase enzyme expression and diminish superoxide anion, peroxynitrite, and hydroxyl radical production (Shaaban *et al.*, 2014).

7. Conclusion

As a result of their anti-inflammatory and anti-oxidative properties, N-3 FAs may prevent liver damage. Fish oil and its derivatives may reduce liver damage enzyme markers, proinflammatory cytokines, and oxidative stress. This research suggests that N-3 FAs may be useful as a therapy for acute hepatitis. However, not all characteristics of human trials are directly comparable to animal experiments. It is necessary to study the combination therapy of N-3 FAs with anti-viral agents or other drugs in treating acute hepatitis, both in vivo and in clinical trials.

Acknowledgement

All authors thank the Universitas Sebelas Maret under the Hibah Fundamental 2022 grants scheme with contract number 254/UN27.22/PT.01.03/2022 awarded to Heru Sasongko.

Conflict of Interest

All authors declared that there was no conflict of interest.

References

- Abo El-Magd, N. F., El-Karef, A., El-Shishtawy, M. M., and Eissa, L. A. (2015). Hepatoprotective Effects of Glycyrrhizin and Omega-3 Fatty Acids on Nuclear Factor-Kappa B Pathway in Thioacetamide-Induced Fibrosis in Rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2(2), 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2014.12.005>
- AbuMweis, S., Omran, D. A., Al-Shami, I., and Jew, S. (2021). The Ratio of Eicosapentaenoic Acid to Docosahexaenoic Acid as a Modulator for the Cardio-Metabolic Effects of Omega-3 Supplements: A Meta-Regression of Randomized Clinical Trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 57, 102662.
- AlAsmari, A. F., Alharbi, M., Alqahtani, F., Alasmari, F., AlSwayyed, M., Alzarea, S. I., Al-Alallah, I.A., Alghamdi, A., Hakami, H.M., Alyousef, M.K., Sari, Y., and Ali, N. (2021). Diosmin Alleviates Doxorubicin-Induced Liver Injury via Modulation of Oxidative Stress-Mediated Hepatic Inflammation and Apoptosis via NfκB and MAPK Pathway: A Preclinical Study. *Antioxidants*, 10(12), 1998. <https://doi.org/10.3390/antiox10121998>
- Al-Attar, A. M., and Al-Rethea, H. A. (2017). Chemoprotective Effect of Omega-3 Fatty Acids on Thioacetamide Induced Hepatic Fibrosis in Male Rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(4), 956-965. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.01.029>
- Al-Obaidi, W. M., and Al-Izzi, M. H. (2021). Effect of Different Types of Omega-3 Fish Oil on the Physiological, Biochemical and Immunological Parameters in Male Rabbits. *Tropical Journal of Natural Product Research (TJNPR)*, 5(3), 434-439.
- Baker, J. M., Buchfellner, M., Britt, W., Sanchez, V., Potter, J. L., Ingram, L. A., Shiau, H., Sanchez, L.H.G., Saaybi, S., and Kelly, D. (2022). Acute Hepatitis and Adenovirus Infection among Children—Alabama, October 2021–February 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(18), 638.
- Basheer, A. S., Siddiqui, A., Paudel, Y. N., Hassan, M. Q., Imran, M., Najmi, A. K., and Akhtar, M. (2017). Hepatoprotective and Antioxidant Effects of Fish Oil on Isoniazid-Rifampin Induced Hepatotoxicity in Rats. *PharmaNutrition*, 5(1), 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2017.01.002>
- Bataller, R., and Brenner, D. A. (2005). Liver Fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 115(2), 209-218.
- Benzamin, M., Sayeed, M., Khadga, M., Nahid, K. L., Rukunuzzaman, M., Mazumder, M. W.,

- Begum, F., Islam, M.S., Kibtiar, M., and Karim, A.B. (2019). Acute Hepatitis in Children: Experience at a Tertiary Hospital of Bangladesh. *Pak Pediatr J*, 43(4), 265-69.
- Bruce, S. O., Onyegbule, F. A., Ezugwu, C. O., Nweke, I. D., Ezenwelu, C. R., and Nwafor, F. I. (2021). Chemical Composition, Hepatoprotective and Antioxidant Activity of the Crude Extract and Fractions of the Leaves of *Fadogia cienkowskii* Schweinf (Rubiaceae). *Tropical Journal of Natural Product Research (TJNPR)*, 5(4), 720-731.
- Chen, Y. H., Lou, J. G., Yang, Z. H., Chen, Q. J., Hua, C. Z., Ye, S., Zhang, C. M., Chen, J., Huang, Z. W., Yu, J. D., Gao, Z. G., and Shu, Q. (2022). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Severe Acute Hepatitis of Unknown Etiology in Children. *World Journal of Pediatrics*, 18(8), 538-544
- Daidj, N. B. B., and Lamri-Senhadj, M. (2021). Hepatoprotective and Anti-Obesity Properties of Sardine by-Product Oil in Rats Fed a High-Fat Diet. *Preventive Nutrition and Food Science*, 26(3), 285. <https://doi.org/10.3746/pnf.2021.26.3.285>
- Elbarbary, N. S., Ismail, E. A. R., Farahat, R. K., and El-Hamamsy, M. (2016). ω -3 Fatty Acids as an Adjuvant Therapy Ameliorates Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Nutrition*, 32(1), 41-47.
- El-Gendy, Z. A., El-Batran, S. A., Youssef, S. A. H., Ramadan, A., Hotaby, W. E., Bakeer, R. M., and Ahmed, R. F. (2021). Hepatoprotective Effect of Omega-3 PUFAs Against Acute Paracetamol-Induced Hepatic Injury Confirmed by FTIR. *Human & Experimental Toxicology*, 40(3), 526-537. <https://doi.org/10.1177/0960327120954522>
- El-Mowafy, A. M., Abdel-Aziz, A. A., and Abdel-Dayem, M. A. (2022). Novel Protection by Omega-3-FAs (DHA or EPA) against Carbamazepine's Liver-Injury: Differential Suppression of Oxidative-Stress and Inflammatory Markers, and the Influence on Carbamazepine-Clearance. *Clinical Nutrition Open Science*, 42, 14-26.
- Eraky, S. M., and El-Magd, N. F. A. (2020). Omega-3 Fatty Acids Protect Against Acetaminophen-Induced Hepatic and Renal Toxicity in Rats Through HO-1-Nrf2-BACH1 Pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 687, 108387.
- Feng, R., Wang, Y., Liu, C., Yan, C., Zhang, H., Su, H., Kang, J. X., Shang, C. Z., and Wan, J. B. (2018). Acetaminophen-Induced Liver Injury is Attenuated in Transgenic Fat-1 Mice Endogenously Synthesizing Long-Chain N-3 Fatty Acids. *Biochemical Pharmacology*, 154, 75-88. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.04.019>
- Gómez-Limia, L., Cobas, N., Franco, I., and Martínez-Suárez, S. (2020). Fatty Acid Profiles and Lipid Quality Indices in Canned European Eels: Effects of Processing Steps, Filling Medium and Storage. *Food Research International*, 136, 109601.
- He, J., Bai, K., Hong, B., Zhang, F., and Zheng, S. (2017). Docosahexaenoic Acid Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Fibrosis in Rats. *International Immunopharmacology*, 53, 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.09.013>
- Huang, H., Chang, Y. H., Xu, J., Ni, H. Y., Zhao, H., Zhai, B. W., Efferth, T., Gu, C. B., and Fu, Y. J. (2022). Aucubin as a Natural Potential Anti-Acute Hepatitis Candidate: Inhibitory Potency and Hepatoprotective Mechanism. *Phytomedicine*, 102, 154170.
- Igarashi, M., Ma, K., Chang, L., Bell, J. M., and Rapoport, S. I. (2007). Dietary n-3 PUFA Deprivation for 15 Weeks Upregulates Elongase and Desaturase Expression in Rat Liver But Not Brain. *Journal of Lipid Research*, 48(11), 2463-2470.
- Janczyk, W., Lebensztejn, D., Wierzbicka-Rucińska, A., Mazur, A., Neuhoff-Murawska, J., Matusik, P., and Socha, P. (2015). Omega-3 Fatty Acids Therapy in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*, 166(6), 1358-1363. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.056>
- Liu, J., Yeo, H. C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S. J., Chu, D. W., Brooks, G. A., and Ames, B. N. (2000). Chronically and Acutely Exercised Rats: Biomarkers of Oxidative Stress and Endogenous Antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 89(1),

21-28.

- Mariqueo, T. A., and Zúñiga-Hernández, J. (2020). Omega-3 Derivatives, Specialized Pro-Resolving Mediators: Promising Therapeutic Tools for the Treatment of Pain in Chronic Liver Disease. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 158, 102095.
- Marsh, K., Tayler, R., Pollock, L., Roy, K., Lakha, F., Ho, A., David, H., Divala, T., Currie, S., Yirrell, D., Lockhart, M., Rossi, M. K., and Phin, N. (2022). Investigation Into Cases of Hepatitis of Unknown Aetiology Among Young Children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. *Eurosurveillance*, 27(15), 2200318.
- Nobili, V., Alisi, A., Della Corte, C., Risé, P., Galli, C., Agostoni, C., and Bedogni, G. (2013). Docosahexaenoic Acid for the Treatment of Fatty Liver: Randomised Controlled Trial in Children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(11), 1066-1070.
- Nogueira, M. A., Oliveira, C. P., Alves, V. A. F., Stefano, J. T., dos Reis Rodrigues, L. S., Torrinhas, R. S., Cogliati, B., Barbeiro, H., Carrilho, F. J., and Waitzberg, D. L. (2016). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Treating Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Nutrition*, 35(3), 578-586. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.001>
- Olayaki, L. A., Adeyemi, W. J., Yinusa, J. S., and Adedayo, G. A. (2018). Omega-3 Fatty Acids Moderate Oxidative and Proinflammatory Events in Experimental Hepatotoxicity in Wistar Rats: Comparison with Livolin. *Synergy*, 7, 17-24.
- Pacifico, L., Bonci, E., Di Martino, M., Versacci, P., Andreoli, G., Silvestri, L. M., and Chiesa, C. (2015). A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Docosahexaenoic Acid Supplementation on Hepatic Fat and Associated Cardiovascular Risk Factors in Overweight Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(8), 734-741.
- Qiu, Y. D., Wang, S., Yang, Y., and Yan, X. P. (2012). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Promote Liver Regeneration After 90% Hepatectomy in Rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(25), 3288. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i25.3288>
- Raptis, D. A., Limani, P., Jang, J. H., Ungethüm, U., Tschuor, C., Graf, R., Humar, B., and Clavien, P. A. (2014). GPR120 on Kupffer Cells Mediates Hepatoprotective Effects of ω 3-Fatty Acids. *Journal of Hepatology*, 60(3), 625-632.
- Rashidi, M., Rashidmayvan, M., Alboativi, S., and Amiri, F. (2020). The Effect of Fish Oil Supplements on Serum Levels of Albumin, Lipid Profiles, and Kidney Function in Patients with Hypoalbuminemia Admitted to an Intensive Care Unit, Randomized Controlled Trial. *PharmaNutrition*, 13, 100197.
- Refaie, A. A., Ramadan, A., Sabry, N. M., Khalil, W. K., and Mossa, A. T. H. (2021). Synthetic Insecticide Fipronil Induced Over Gene Expression, DNA and Liver Damage in Female Rats: the Protective Role of Fish Oil. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(5), 2325-2336. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.58506.3264>
- Saleh, D. O., Mahmoud, S. S., Hassan, A., and Sanad, E. F. (2022). Doxorubicin-Induced Hepatic Toxicity in Rats: Mechanistic Protective Role of Omega-3 Fatty Acids through Nrf2/HO-1 Activation and PI3K/Akt/GSK-3 β Axis Modulation. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(7), 103308. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103308>
- Sallam, M., Mahafzah, A., Şahin, G. Ö., and ESCMID Study Group for Viral Hepatitis—(ESGVH). (2022). Hepatitis of Unknown Origin and Etiology (Acute Non HepA-E Hepatitis) Among Children in 2021/2022: Review of the Current Findings. *In Healthcare*, 10(6), 973. <https://doi.org/10.3390/healthcare10060973>
- Sangouni, A. A., Orang, Z., and Mozaffari-Khosravi, H. (2021). Effect Of Omega-3 Supplementation on Fatty Liver and Visceral Adiposity Indices in Diabetic Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 44, 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.015>
- Sasongko, H., Sugiyarto, S., Budiharjo, A., and Efendi, N. R. (2017). Anti-

- Hypercholesterolemia Effects and Quality Of Eel (*Anguilla bicolor*) Oil. In International Journal of Science and Applied Science: Conference Series, 2(1), 174-180. <http://dx.doi.org/10.20961/ijscs.v2i1.16704>
- Sasongko, H., and Sugiyarto, S. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Karika (*Vasconcellea pubescens* A. DC.) terhadap Nilai SGPT dan SGOT pada Tikus Jantan yang Diinduksi Paracetamol. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2), 70-75. <http://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v3i2.21796>
- Sasongko, H., Rahmawati, A. A., Farida, Y., and Sugiyarto, S. (2019). In-Vivo Antipyretic Effect of Eel (*Anguilla bicolor bicolor*) Oil on Yeast-induced Fever on Mice. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 15(2), 219-227.
- Sasongko, H., Nurrochmad, A., Nugroho, A. E., and Rohman, A. (2022). Indonesian Freshwater Fisheries' Oil For Health and Nutrition Applications: A Narrative Review. *Food Research*, 6(2), 501–511. [http://dx.doi.org/10.26656/fr.2017.6\(2\).362](http://dx.doi.org/10.26656/fr.2017.6(2).362)
- Scorletti, E., and Byrne, C. D. (2018). Omega-3 Fatty Acids and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evidence of Efficacy and Mechanism of Action. *Molecular Aspects of Medicine*, 64, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.03.001>
- Shaaban, A. A., Shaker, M. E., Zalata, K. R., El-Kashef, H. A., and Ibrahim, T. M. (2014). Modulation of Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Oxidative Stress, Injury and Fibrosis by Olmesartan and Omega-3. *Chemico-Biological Interactions*, 207, 81-91.
- Shalimar., Acharya, S. K., Kumar, R., Bharath, G., Rout, G., Gunjan, D., and Nayak, B. (2020). Acute Liver Failure of Non-AE Viral Hepatitis Etiology—Profile, Prognosis, and Predictors of Outcome. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(5), 453-461. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.12.008>
- Shin, E. C., and Jeong, S. H. (2018). Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), a031708.
- Shoieb, S. M., El-Ghiaty, M. A., Alqahtani, M. A., and El-Kadi, A. O. (2020). Cytochrome P450-Derived Eicosanoids and Inflammation in Liver Diseases. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 147, 106400.
- van Beek, J., Fraaij, P. L., Giaquinto, C., Shingadia, D., Horby, P., Indolfi, G., Koopmans, M., and Acute Hepatitis Study Group. (2022). Case Numbers of Acute Hepatitis of Unknown Aetiology among Children in 24 Countries up to 18 April 2022 Compared to the Previous 5 Years. *Eurosurveillance*, 27(19), 2200370.
- Wang, M., Zhang, X., Ma, L. J., Feng, R. B., Yan, C., Su, H., He, C., Kang, J. X., Liu, B., and Wan, J. B. (2017). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Ethanol-Induced Adipose Hyperlipolysis: A Mechanism for Hepatoprotective Effect Against Alcoholic Liver Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(12), 3190-3201. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.026>
- Xu, Z., Li, Y., Wang, J., Wu, B., and Li, J. (2012). Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids to Reverse Biopsy-Proven Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Adults. *Clinical Nutrition*, 31(2), 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.10.001>
- Yamanushi, T. T., Kabuto, H., Hirakawa, E., Janjua, N., Takayama, F., and Mankura, M. (2014). Oral Administration of Eicosapentaenoic Acid or Docosahexaenoic Acid Modifies Cardiac Function And Ameliorates Congestive Heart Failure in Male Rats. *The Journal of Nutrition*, 144(4), 467-474.



Hubungan Pengetahuan Tenaga Kesehatan Tentang *Pharmacovigilance* Terhadap Sikap Pelaporan ADR di Kota Semarang

Farroh Bintang Sabiti^{1*}, Islina Dewi Purnami², Thendi Abdul Arief³, Nada Aini Sofa³, Andre Yanto³ dan Juliantika Diah Permatasari³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jl. Raya Kaligawe KM 4, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, 50112.

²Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Daerah KRMT Wongsonegoro Semarang, Jl. Fatmawati No. 1, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, 50272.

³Program Studi Profesi Apoteker, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Jl. Raya Kaligawe KM 4, Kota Semarang, Jawa Tengah, Indonesia, 50112.

*email korespondensi: farrahbintang@unissula.ac.id

Diterima 08 Desember 2022, Disetujui 03 Juli 2023, Dipublikasi 06 Juli 2023

Abstrak: *Adverse Drug Reaction* (ADR) merupakan efek samping obat yang tidak diinginkan atau respon dari suatu obat yang merugikan. ADR yang tidak dilaporkan dapat menjadi masalah utama, sehingga sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas dan kuantitas pelaporan. Kurangnya pelaporan ADR oleh tenaga kesehatan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk pengetahuan dan sikap. Penelitian terkait pengetahuan *pharmacovigilance* pada tenaga kesehatan terhadap sikap pelaporan ADR khususnya di Rumah Sakit dan Puskesmas tidak ada, sehingga tidak diketahui bagaimana pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap ADR pada tenaga kesehatan di kota Semarang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap pelaporan ADR pada tenaga kesehatan di Rumah Sakit dan Puskesmas. Jenis penelitian ini adalah deksriptif analitik dengan rancangan *cross sectional*. Populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah 84 tenaga kesehatan (Dokter, Apoteker, dan Perawat) di Rumah Sakit dan Puskesmas. Pengumpulan data menggunakan kuesioner yang mencakup 20 pertanyaan. Instrumen berupa KAP yang dirancang untuk menilai rincian demografi tenaga kesehatan, pengetahuan dan sikap terkait *pharmacovigilance*. Analisis data menggunakan *Fisher's Exact Test* karena tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square*. Hasil penelitian menunjukkan responden terbanyak dengan kategori pengetahuan baik sebanyak 46 responden dengan persentase 54.76%, sedangkan responden yang memiliki pengetahuan cukup sebanyak 38 responden dengan persentase 45.24%. Hasil penilaian sikap tenaga kesehatan dalam pelaporan ADR meliputi kategori cukup sebanyak 54 responden dengan persentase 64.29% dan kategori baik sebanyak 30 responden dengan persentase 35.71%. Hubungan pengetahuan *pharmacovigilance* pada tenaga kesehatan terhadap sikap pelaporan ADR memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai $p = 0.013$ ($p < 0.05$).

Kata kunci: ADR; hubungan; pengetahuan; *pharmacovigilance*, sikap

Abstract. *Pharmacovigilance Knowledge Perspective on Adverse Drug Reaction (ADR) Reporting Attitudes to Health Workers in Semarang City.* Adverse Drug Reaction is unwanted side effect of drug or adverse drug response. Unreported ADR can be major problem, so it is necessary to improve quality and quantity of reporting. The lack of ADR reporting by health worker can be influenced by several factors including knowledge and attitudes. There is no research related to pharmacovigilance knowledge of health worker regarding the attitude of ADR reporting, especially in hospital and health center, then it is not known how pharmacovigilance knowledge towards attitude of ADR in health worker in Semarang City. This study aimed to determine relationship of pharmacovigilance knowledge on attitude of reporting ADR to health workers in hospital and health center. This type of research is

descriptive analytic with cross sectional design. The population and sample in this study were 84 health workers (doctors, pharmacists and nurses). Data collection uses questionnaire that includes 20 questions. The instrument in the form of KAP is designed to assess demographic details of health worker, knowledge and attitude related to pharmacovigilance. Data analysis used Fisher's Exact Test because it did not suitable to Chi-Square test requirements. The results showed that most respondents with good knowledge were 46 respondents (54,76%), while respondents who had sufficient knowledge were 38 respondents (45,24%). The assessment of attitude of health workers in ADR reporting included 54 respondents with sufficient attitude (64,29%) and 30 respondents with good attitude (35,71%). The relationship of pharmacovigilance knowledge among health workers towards ADR reporting attitudes has significant relationship with $p = 0,013$ ($p < 0,05$).

Keywords: ADR; relationship; knowledge; pharmacovigilance; attitude

1. Pendahuluan

Adverse Drug Reaction (ADR) merupakan efek samping yang tidak diinginkan atau respon yang merugikan dari suatu obat selama penggunaan klinis. Tahun 1960, *Federal Drug Administration* (FDA) melaporkan banyak kasus efek samping obat yang mengarah pada pembentukan program pemantauan obat berbasis rumah sakit, sehingga membentuk *pharmacovigilance* untuk mempelajari keamanan terapi obat, resep dan penggunaan obat (Wettermark, 2013). *Pharmacovigilance* adalah ilmu yang digunakan untuk pemantauan efek obat yang merugikan (Pilipiec *et al.*, 2022). Hasil penelitian di India mengenai pengetahuan dan sikap tentang *pharmacovigilance* melaporkan bahwa sebanyak 62,4% tenaga kesehatan menjawab dengan benar definisi mengenai *pharmacovigilance*, sebesar 75,2% sadar akan program *pharmacovigilance* nasional, sebanyak 69,3% setuju bahwa kewajiban pelaporan ADR, sebanyak 64,4% di antara tenaga kesehatan pernah mengalami ADR namun 22% belum melaporkan ADR kepada *pharmacovigilance* (Gupta *et al.*, 2015). Pelaporan ADR di Nepal tidak wajib bagi apoteker dan kejadian tersebut sangat lazim terjadi (Pokhrel *et al.*, 2022).

Pengetahuan dan sikap mengenai *pharmacovigilance* di Indonesia masih sangat diperlukan bagi tenaga kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan khususnya di kota Semarang untuk mencegah ADR dan meningkatkan keselamatan serta kualitas hidup pasien (EMA, 2017). Kegiatan *pharmacovigilance* meliputi penyiapan obat, pemantauan terutama terkait efek samping penggunaan obat (Rosenberg *et al.*, 2015). Reaksi Obat Tidak Diinginkan (ROTD) yang tidak dilaporkan dapat menjadi masalah utama, sehingga sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas dan kuantitas pelaporan. Pelaporan ADR yang kurang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk pengetahuan (Upadhyaya *et al.*, 2015) dan sikap (Musdar *et al.*, 2021). Penelitian Febrinasari *et al.*, (2018) menyimpulkan bahwa tingkat pengetahuan baik oleh mahasiswa profesi Apoteker terkait *pharmacovigilance* sebanyak 61%, sedangkan tingkat sikap baik sebanyak 71% hal tersebut mempengaruhi mahasiswa calon Apoteker dalam praktik pelaporan ADR apabila bekerja di sarana kesehatan sebagai bentuk tanggung jawab terhadap

keselamatan pasien. Hasil penelitian menurut Musdar *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa pengetahuan dan ketersediaan serta akses sarana merupakan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi praktik pelaporan ADR oleh apoteker di rumah sakit.

Peran tenaga kesehatan dalam sistem *pharmacovigilance* sangat penting untuk mencegah dan menurunkan ADR pada pasien, sehingga membutuhkan pengetahuan dan sikap yang baik terkait *pharmacovigilance* (Musdar *et al.*, 2021; Najafi, 2018). Tenaga kesehatan diperlukan untuk meningkatkan pengetahuan dan aktivitas yang berkaitan dengan deteksi penilaian, pemahaman dan pencegahan dari efek samping penggunaan obat atau masalah lain yang berkaitan dengan obat (Sarker *et al.*, 2015), maka perlu dilakukan penelitian mengenai perspektif pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap pelaporan ADR pada tenaga kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan kota Semarang berdasarkan latar belakang diatas. Penelitian terkait pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap pelaporan ADR pada tenaga kesehatan khususnya di Rumah Sakit dan Puskesmas tidak ada, sehingga tidak diketahui bagaimana pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap pelaporan ADR pada tenaga kesehatan di kota Semarang.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini bersifat non eksperimental menggunakan rancangan deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah tenaga kesehatan (Dokter, Apoteker, dan Perawat) yang bekerja di Rumah Sakit dan Puskesmas yang telah memberikan persetujuan untuk pengisian kuisioner. Kriteria inklusi meliputi tenaga medis dokter umum, dokter spesialis, tenaga keperawatan, tenaga profesional apoteker, masa kerja minimal 1 tahun, dipilih menjadi responden, sedangkan kriteria eksklusi meliputi tenaga kesehatan yang masih dalam masa pendidikan, tenaga kesehatan cuti/dinas keluar kota/sakit, tidak bersedia menjadi responden, tidak dipilih menjadi responden.

Data dalam penelitian dikumpulkan menggunakan kuesioner menurut Gupta *et al.*, (2015) berupa kuesioner KAP (*knowledge, attitude, and practice*) dari *healthcare professional in teaching hospital in South India* yang dirancang untuk menilai rincian demografi dari profesional kesehatan, pengetahuan dan sikap terkait *pharmacovigilance* serta praktik dalam pelaporan ADR. Kuisioner ini telah dilakukan uji validasi dan reabilitas oleh peneliti sebelumnya yang menunjukkan hasil validitas yaitu pengetahuan (KR20=0,70), sikap (CA=0,72), dan praktik (CA=0,72). Sedangkan uji reliabilitas menunjukkan pengetahuan (0,80), sikap (0,78), dan praktik (0,79) sehingga kuesioner ini layak digunakan untuk mengukur KAP. Kuesioner mencakup 20 pertanyaan dengan rincian tujuh pertanyaan pengetahuan, empat pertanyaan sikap, delapan pertanyaan praktik, dan satu pertanyaan untuk menentukan alasan

pelaporan yang kurang. Data dari semua sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi akan dilakukan analisis menggunakan uji statistik. Penelitian ini dilakukan analisis untuk mengkaji data-data yang telah dikumpulkan. Analisis data menggunakan Ms. Excel dan uji statistik SPSS menggunakan *Fisher's Exact Test* karena tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square*. Hasil yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk tabel dan diinterpretasikan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik responden

Data yang diambil pada penelitian ini dilakukan dengan membagikan kuesioner. Responden merupakan tenaga kesehatan yang terdiri dari profesi dokter, apoteker dan perawat di Kota Semarang sejumlah 84 tenaga kesehatan di Rumah Sakit dan Puskesmas. Data demografi responden pada Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar responden berprofesi sebagai perawat dengan jumlah 53 responden dari berbagai jenjang pendidikan profesi ners (39,28%), S1 perawat (15,48%), dan D3 perawat (8,33%). 26 responden merupakan dokter yang terdiri dari dokter spesialis dan dokter umum dengan presentase yang sama sebesar 15,48%, dan 5 responden memiliki profesi sebagai apoteker (5,95%). Karakteristik jenis kelamin dari responden terdiri dari laki-laki sebanyak 26 dengan persentase 30,95% dan sebagian besar responden merupakan perempuan sebanyak 58 dengan persentase 69,05%. Penelitian Rosyid *et al.*, (2019) yang dilakukan di Rumah Sakit menyimpulkan bahwa usia dan jenis kelamin memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian ROTD.

Tabel 1. Karakteristik demografi responden tenaga kesehatan yang bekerja di Rumah sakit dan Puskesmas kota Semarang (N=84).

Kategori	Klasifikasi	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	26	30,95
	Perempuan	58	69,05
Usia	<30 tahun	2	2,38
	30-40 tahun	54	64,29
	≥40 tahun	28	33,33
Profesi	Dokter spesialis	13	15,48
	Dokter umum	13	15,48
	Apoteker	5	5,95
	Ners	33	39,28
	S1 Perawat	13	15,48
	D3 Perawat	7	8,33

3.2. Perspektif pengetahuan *pharmacovigilance* dan sikap pelaporan *Adverse Drug Reaction* (ADR) pada tenaga kesehatan

Pengetahuan yang diukur mengenai *pharmacovigilance* menggunakan kuesioner dengan 10 pertanyaan didapatkan hasil pengetahuan tenaga kesehatan pada Tabel 2 menunjukkan sejumlah responden terbanyak dengan kategori pengetahuan baik sebanyak 46 responden dengan persentase 54,76%, sedangkan responden yang memiliki pengetahuan cukup sebanyak

38 responden dengan persentase sebesar 45.24%. Tenaga kesehatan dapat menjawab dengan benar mengenai definisi *pharmacovigilance*, pelaporan ADR merupakan tanggung jawab tenaga kesehatan. Sumber sumber-sumber informasi ADR, waktu pelaporan kejadian efek samping obat yang serius, unsur instrumen pengukuran pelaporan ADR, komponen *pharmacovigilance*, serta definisi ADR diketahui dengan baik oleh tenaga kesehatan.

Tabel 2. Karakteristik pengetahuan *pharmacovigilance* tenaga kesehatan yang bekerja di Rumah sakit dan Puskesmas kota Semarang (N=84).

Variabel Penelitian	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Pengetahuan	Baik	46	54,76
	Cukup	38	45,24
	Kurang	0	0

Pengetahuan yang perlu ditingkatkan mengenai tujuan *pharmacovigilance*, cara pelaporan ADR dan pusat pendirian ADR di India yang belum diketahui oleh tenaga kesehatan secara menyeluruh. Pengetahuan responden tenaga kesehatan di kategorikan menjadi dua kategori yaitu baik (71-100%), dan cukup (40-70%). Sejalan dengan studi mengenai penilaian pengetahuan *pharmacovigilance* yang dilakukan pada tenaga kesehatan profesional di India didapatkan presentase terbesar pada kategori tidak memuaskan dan presentase terendah pada kategori memuaskan (Bepari *et al.*, 2019). Studi menurut Alshammari *et al.*, (2015) menyatakan pada tenaga kesehatan profesional di 12 Rumah Sakit Arab Saudi didapatkan pengetahuan *pharmacovigilance* yang rendah. Pengetahuan merupakan usaha sadar individu untuk menyelidiki, menemukan dan meningkatkan pemahaman dari berbagai sumber (Rasyid *et al.*, 2022). Pengetahuan atau kognitif sebagai domain terpenting untuk membentuk suatu tindakan individu (Hutagalung, 2021). Pengetahuan *pharmacovigilance* diperlukan karena tenaga kesehatan memainkan peran penting dalam penemuan kejadian akibat obat (Edwards & Lindquist, 2016).

Tabel 3. Karakteristik sikap pelaporan ADR tenaga kesehatan yang bekerja di Rumah sakit dan Puskesmas kota Semarang (N=84).

Variabel Penelitian	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Sikap	Baik	30	35,71
	Cukup	54	64,29
	Kurang	0	0

Sikap responden tenaga kesehatan dinilai menggunakan kuisioner sebanyak 10 pertanyaan. Skor dari sikap pencegahan ADR ini dinilai dengan skor 4 untuk Sangat Setuju (SS), skor 3 Setuju (S), skor 2 Netral (N), skor 1 Tidak Setuju (TS), dan skor 0 Sangat Tidak Setuju (STS). Hasil penelitian mengenai sikap tenaga kesehatan dalam pencegahan ADR pada Tabel 3 menunjukkan sebagian besar tenaga kesehatan memiliki sikap dengan kategori cukup sebanyak 54 responden dengan persentase 64.29% dan kategori baik sebesar 30 dengan

persentase 35.71%, hal ini berbeda dengan penelitian Febrinasari *et al.*, (2018) didapatkan presentase tertinggi pada sikap baik sebesar 71% dan cukup sebesar 29%. Sikap merupakan kecenderungan individu untuk memberikan respon baik secara positif maupun negatif terhadap orang, objek dan situasi tertentu. Sikap merupakan kecenderungan individu dalam berpikir, berpersepsi dan bertindak. Sikap memiliki aspek penilaian terhadap suatu objek dengan tiga komponen berupa komponen kognitif, afektif dan konatif. Komponen kognitif merupakan intelektual individu, afektif merupakan emosional dan konatif merupakan visional yang berhubungan dengan kecenderungan atau kemauan individu untuk bertindak (Hutagalung, 2021).

3.3. Hubungan pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap pelaporan *Adverse Drug Reaction* (ADR) pada tenaga kesehatan

Hasil pengetahuan *pharmacovigilance* dianalisis menggunakan *Fisher's Exact Test* pada Tabel 4 menunjukkan hubungan pengetahuan *pharmacovigilance* pada tenaga kesehatan terhadap sikap pelaporan *Adverse Drug Reactions* (ADR) memiliki hubungan yang signifikan dengan nilai $p = 0,013$ ($p < 0,05$), hal ini sejalan dengan penelitian Febrinasari *et al.*, (2018) bahwa terdapat hubungan antara pengetahuan terhadap sikap pelaporan ADR pada mahasiswa profesi apoteker di Kota Semarang. Pengetahuan merupakan salah satu faktor dapat mempengaruhi sikap. Pengetahuan dapat mengubah keyakinan dan paradigma seseorang terhadap sesuatu yang kemudian dapat membentuk sikap (Hutagalung, 2021). Studi mengenai pengetahuan dan sikap oleh Yu *et al.*, (2019) didapatkan pengetahuan dan sikap sangat berkaitan kemudian dalam membangun kemauan individu untuk melaporkan ADR. Studi tersebut dilakukan di Korea Selatan pada mahasiswa farmasi dengan kurikulum pendidikan *Pharmacovigilance*. Aplikasi *pharmacovigilance* sangat luas tidak hanya mencakup studi tentang ADR dan kesalahan pengobatan, tetapi juga penggunaan obat yang berlebihan, penyalahgunaan, termasuk kerugian yang disebabkan oleh obat-obatan yang dipalsukan (Edwards & Lindquist, 2016). Pendidikan *pharmacovigilance* di Universitas merupakan salah satu kegiatan penting yang diperlukan untuk peningkatan *pharmacovigilance* dengan tujuan deteksi, evaluasi dan pencegahan efek samping obat-obatan (Edwards & Lindquist, 2016).

Tabel 4. Hasil uji *Fisher's Exact Test* hubungan pengetahuan *pharmacovigilance* tenaga kesehatan terhadap sikap pelaporan ADR yang bekerja di Rumah sakit dan Puskesmas kota Semarang.

Pengetahuan	Sikap				Total		P Value
	Baik		Cukup		f	%	
	f	%	f	%			
Baik	22	47,8	24	52,2	46	100	0,013
Cukup	8	21,1	30	78,9	38	100	

4. Kesimpulan

Sebagian besar tenaga kesehatan di Kota Semarang memiliki tingkat pengetahuan *pharmacovigilance* yang baik sebanyak 46 responden dengan persentase 54.76%. Sedangkan, tingkat sikap tenaga kesehatan di Kota Semarang terhadap pelaporan ADR didapatkan persentase terbesar 64.29% dengan kategori cukup sebanyak 54 responden. Hubungan pengetahuan *pharmacovigilance* terhadap sikap pelaporan *Adverse Drug Reaction* (ADR) didapatkan memiliki hubungan yang signifikan.

Ucapan Terimakasih

Ucapan Terima kasih penulis bagi LPPM Universitas Islam Sultan Agung Semarang (Unissula) yang telah mendanai kegiatan ini melalui skema Program Penelitian Internal Tahun 2021.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini. Penulis pertama tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah artikel ini.

Daftar Pustaka

- Alshammari, T. M., Alamri, K. K., Ghawa, Y. A., Alohal, N. F., Abualkol, S. A., dan Aljadhey, H. S. (2015). Knowledge and Attitude of Health-Care Professionals in Hospitals Towards Pharmacovigilance in Saudi Arabia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37, 1104-1110. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0165-5>
- Bepari, A., Niazi, S. K., Rahman, I., dan Dervesh, A. M. (2019). The Comparative Evaluation of Knowledge, Attitude, and Practice of Different Health-Care Professionals about The Pharmacovigilance System of India. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 10(2), 68. https://doi.org/10.4103%2Fjaptr.JAPTR_4_19
- Edwards, I. R., dan Lindquist, M. (Eds.). (2016). *Pharmacovigilance: Critique and Ways Forward*. Springer.
- EMA. (2017). PRAC Strategy on Measuring the Impact of Pharmacovigilance Activities (Rev 1). *European Medicines Agency Science Medicines Health*, 44, 1–8.
- Febrinasari, N., Arifin, S., Chilmia, N. F., Riskiyah, R., dan Nabilla, F. M. (2018). Hubungan Pengetahuan dengan Sikap terkait *Pharmacovigilance* pada Mahasiswa Profesi Apoteker Di Semarang. *Motorik Jurnal Ilmu Kesehatan*, 13(27).
- Gupta, S. K., Nayak, R. P., Shivaranjani, R., dan Vidyarthi, S. K. (2015). A Questionnaire Study on The Knowledge, Attitude, and The Practice of Pharmacovigilance among The Healthcare Professionals in a Teaching Hospital in South India. *Perspectives in Clinical Research*, 6(1), 45. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.148816>
- Hutagalung, M. S. (2021). *Pengetahuan, Sikap dan Tindakan Stroke dan Tentang Hipertensi Sebagai Faktor Risiko: Panduan Lengkap Stroke*. Bandung: Nusamedia.
- Musdar, T. A., Nadhafi, M. T., Lestiono, L., Lichijati, L., Athiyah, U., dan Nita, Y. (2021). Faktor yang Mempengaruhi Praktik Pelaporan Adverse Drug Reactions (ADRs) oleh Apoteker di Beberapa Rumah Sakit di Surabaya. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(2), 96-110. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i2.49794>
- Pilipiec, P., Liwicki, M., dan Bota, A. (2022). Using Machine Learning for Pharmacovigilance: A Systematic Review. *Pharmaceutics*, 14(2), 266. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020266>
- Pokhrel, G., Ansari, G. J., Napit, R., Kafle, S., dan Yadav, D. K. (2022). Assessment of

- Knowledge and Attitude in Adverse Drug Reaction (ADR) Reporting of Final Year Undergraduate Pharmacy Students. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10, 221-225. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2022.08.001>
- Rasyid, R. E., Tang, J., dan Hasanuddin, F. (2022). *Buku Ajar Pengantar Pendidikan. Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia*. UMS Rappang: Sulawesi Selatan.
- Rosenberg, R. E., Devins, L., Geraghty, G., Bock, S., Dugan, C. A., Transou, M., Phillips, M., dan Lighter-Fisher, J. (2015). Engaging Frontline Staff in Central Line–Associated Bloodstream Infection Prevention Practice in The Wake of Superstorm Sandy. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 41(10), 462-AP1. [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(15\)41060-8](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(15)41060-8)
- Rosyid, A., Sabiti, F. B., dan Roshani, D. F. (2019). Gambaran *Pharmacovigilance* dan Hubungan Faktor yang Mempengaruhi Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ROTD) pada Pasien Peresepan Obat Tuberculosis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(1), 56-63. <https://doi.org/10.31001/jfi.v16i1.497>
- Najafi, S. (2018). Importance of Pharmacovigilance and The Role of Healthcare Professionals. *Journal of Pharmacovigilance*, 6(1), 1-2. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000252>
- Sarker, A., Ginn, R., Nikfarjam, A., O'Connor, K., Smith, K., Jayaraman, S., Upadhaya, T., dan Gonzalez, G. (2015). Utilizing Social Media Data for Pharmacovigilance: A Review. *Journal of Biomedical Informatics*, 54, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.02.004>
- Upadhaya, H. B., Vora, M. B., Nagar, J. G., dan Patel, P. B. (2015). Knowledge, Attitude and Practices Toward Pharmacovigilance and Adverse Drug Reactions in Postgraduate Students of Tertiary Care Hospital in Gujarat. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 6(1), 29. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.150369>
- Wettermark, B. (2013). The Intriguing Future of Pharmacoepidemiology. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 43-51. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1496-6>
- Yu, Y. M., Kim, S., Choi, K. H., Jeong, K. H., dan Lee, E. (2019). Impact of Knowledge, Attitude and Preceptor Behaviour in Pharmacovigilance Education. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(5), 591-599. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13170>



© 2023 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 Efektivitas Biaya Haloperidol-Klorpromazin dan Risperidon-Klozapin Pada Pasien Skizofrenia Berdasarkan Kualitas Hidup di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau

Fina Aryani*, Septi Muharni dan Nyimas Farastika Harsah

Program Studi Sarjana Farmasi, STIFAR Riau, Jl. Kamboja Simpang Baru Panam, Riau, Indonesia, 28293.

*email korespondensi: finaaryani@stifar-riau.ac.id

Diterima 11 Juli 2021, Disetujui 03 Juli 2023, Dipublikasi 12 Juli 2023

Abstrak: Skizofrenia merupakan penyakit gangguan otak parah yang membutuhkan terapi dengan waktu lama sehingga meningkatkan beban biaya dan mempengaruhi kualitas hidup. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas biaya antipsikotik haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin terhadap kualitas hidup pasien skizofrenia. Jenis penelitian ini adalah observasional, bersifat deskriptif analitik secara *cross-sectional* menggunakan analisis farmakoeкономи yaitu *Cost Effectiveness Analysis* dengan perspektif penelitian adalah pasien. Pengambilan sampel dilakukan di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau menggunakan metode *purposive sampling* dengan jumlah sampel sebanyak 57 pasien, 29 pasien menggunakan haloperidol-klorpromazin dan 28 pasien menggunakan risperidon-klozapin. Kualitas hidup dinilai menggunakan kuesioner *Schizophrenia Quality of Life Scale*. Hasil penelitian didapatkan rata-rata biaya perbulan kelompok haloperidol-klorpromazin Rp. 2.771.551, sedangkan risperidon-klozapin Rp. 2.920.441, kualitas hidup pada kelompok haloperidol-klorpromazin 59,77% dan risperidon-klozapin 60,93% sehingga didapat nilai ACER kelompok haloperidol-klorpromazin Rp. 46.370 dan risperidon-klozapin Rp. 47.931. Berdasarkan uji statistik T tidak berpasangan diketahui tidak terdapat perbedaan kualitas hidup antara kedua kelompok dengan nilai $p=0,717$ ($p<0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok haloperidol-klorpromazin lebih cost effective.

Kata kunci: Analisis efektivitas biaya; haloperidol; klorpromazin; klozapin; risperidon; skizofrenia

Abstract: Schizophrenia is A Disease of Brain Disorder That Requires Long-Term Therapy That Increases The Cost And Affecting The Quality Of Life at Tampan Mental Health Hospital in Riau Province. The purpose of research was to determine of cost-effectiveness antipsychotics haloperidol-chlorpromazine and risperidone-clozapine to quality of life of schizophrenia patients. This study used observasional method with descriptive analytics using pharmacoeconomic analysis, namely Cost Effectiveness Analysis with a patient perspective. Sampling was done in the Inpatient Room of Tampan Mental Hospital in Riau Province using purposive sampling method from January to June 2017 with sample 57 patients, 29 patients used haloperidol-chlorpromazine groups and 28 patients used risperidone-clozapine groups. Schizophrenia Quality of Life Scale questionnaire was used to asses the quality of life. The result showed the average monthly cost of haloperidol-chlorpromazine group is Rp. 2,771,551 and risperidon-clozapine is Rp. 2,920,441, quality of life haloperidol-chlorpromazine group is 59.77% and risperidone-clozapine is 60.93%. Therefore it resulted ACER value for haloperidol-chlorpromazine group Rp. 46.370 and risperidon-clozapin Rp. 47,931. Statistical analysis used unpaired T-test showed the p-value is 0.717 ($p<0.05$), which resulted no differences in quality of life between haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin. As conclusion that haloperidol chlorpromazine is the most effective in terms of cost.

Keywords: Cost-effectiveness analysis; haloperidol-chlorpromazine; risperidone-clozapine; schizophrenia

1. Pendahuluan

Gangguan jiwa merupakan salah satu masalah kesehatan yang cenderung meningkat seiring dengan pola kehidupan di era globalisasi ini, salah satu bentuk gangguan jiwa tersebut adalah skizofrenia. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Republik Indonesia menunjukkan prevalensi gangguan jiwa berat atau dalam istilah medis disebut psikosis atau skizofrenia tertinggi berada di Bali dan DI Yogyakarta masing-masing sebesar 11,1% dan 10,4% sedangkan yang terendah di Kepulauan Riau 2,8% dan di Riau sendiri memiliki angka prevalensi sebesar 6,1% (Riskesdas, 2018).

Rumah Sakit Jiwa Tampan merupakan satu-satunya rumah sakit khusus milik pemerintah Propinsi Riau yang menangani pasien kejiwaan. Data rekam medik Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau menunjukkan bahwa skizofrenia menduduki peringkat pertama untuk penyakit gangguan jiwa. Distribusi pasien pada tahun 2021 dengan diagnosis skizofrenia yang dirawat inap di Rumah Sakit Jiwa Tampan adalah 1456 dan berkurang menjadi 1081 pada tahun 2022. Skizofrenia merupakan penyakit gangguan otak parah dimana orang menginterpretasikan realitas secara abnormal (Ikawati, 2014). Skizofrenia ditandai dengan distorsi pikiran, perspsi, emosi, bahasa, perilaku, halusinasi penglihatan, pendengaran, atau merasakan sesuatu yang tidak ada. Gejala lain dari skizofrenia dapat berupa delusi, dan juga perilaku abnormal seperti penampilan aneh, bicara tidak koheren, berkeliaran, bergumam atau tertawa sendiri, pengabaian diri (WHO, 2016).

Skizofrenia dapat ditangani dengan menggunakan pengobatan antipsikotik, yang terbagi atas dua golongan yaitu tipikal dan atipikal. Penelitian di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik kombinasi golongan tipikal paling banyak yaitu haloperidol-klorpromazin (37,03%) (Aryani & Sari, 2016), dan berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan didapatkan antipsikotik kombinasi golongan atipikal yang paling banyak adalah risperidon-klozapin (25%). Tatalaksana terapi skizofrenia yaitu pasien bisa mendapatkan obat tipikal atau atipikal sesuai gejala yang ditimbulkan seperti gejala negatif ataupun gejala positif (Dipiro *et al.*, 2015). Masalah skizofrenia tidak hanya terbatas dibidang kesehatan, tetapi juga berpengaruh pada bidang ekonomi. Penelitian di Rumah Sakit “X” Surakarta didapatkan bahwa hasil biaya total rata-rata pasien skizofrenia adalah sebesar Rp.1.817.466 (Melatiani *et al.*, 2013).

Analisis farmakoekonomi merupakan cara yang komprehensif untuk menentukan pengaruh ekonomi dari alternatif terapi obat atau intervensi kesehatan lain, salah satu studi farmakoekonomi adalah *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA), dimana hasil dari *Cost-Effectiveness Analysis* ini salah satunya berupa perbandingan antara biaya dan efektivitas terapi atau yang disebut dengan ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) (Andayani, 2013).

Penelitian di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau didapatkan bahwa penggunaan kombinasi haloperidol-klorpromazin memiliki biaya total sebesar Rp. 1.208.293 dengan lama rawat selama 4,1 hari dan penggunaan kombinasi risperidon-klozapin dengan total biaya sebesar Rp.1.188.169 dengan lama rawat selama 3,5 hari (Aryani *et al.*, 2017). Biaya yang harus dikeluarkan pasien selama dirawat inap sangat banyak, hal ini sejalan dengan penelitian Bimantara *et al.*, (2021) menyebukan bahwa beban ekonomi yang harus ditanggung oleh penderita skizofrenia dan keluarganya ternyata cukup besar, hal ini disebabkan oleh 50% penderita skizofrenia tidak mampu bekerja, biaya pengobatan dan perawatan yang memerlukan waktu jangka panjang, serta waktu anggota keluarga yang tersita untuk merawat penderita skizofrenia ternyata mempengaruhi beban ekonomi keluarga. Pratiwi (2012) mengatakan faktor ekonomi menjadi kekhawatiran khusus terhadap biaya pengobatan dan menjadi faktor pendukung untuk mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Isjanovski *et al.*, (2016) menyatakan, saat ini tujuan utama dari pengobatan kejiwaan tidak hanya terfokus pada pengurangan gejala, tetapi yang utama adalah peningkatan kualitas hidup pasien. Pasien penderita skizofrenia memiliki kualitas hidup yang lebih buruk dibandingkan dengan orang pada umumnya, bahkan bila dibandingkan pasien dengan penyakit fisik yang lain (Weinberger & Harrison, 2011). Gangguan jiwa terutama pasien dengan diagnosa skizofrenia memiliki kualitas hidup lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum (Isjanovski *et al.*, 2016)

Penelitian di Rumah Sakit Jiwa Aceh menggunakan alat ukur *Clinical Global Impression For Quality Of Life* (CGI-QL) menunjukkan mayoritas dari gangguan skizofrenia mengalami kualitas hidup yang buruk dengan persentase sebesar 78,1% dan penderita skizofrenia yang menunjukkan kualitas hidup yang baik hanya sebesar 21,9% (Soraya, 2015). Studi pendahuluan yang telah dilakukan terhadap 10 orang pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau menunjukkan bahwa 50% pasien memiliki kualitas hidup yang buruk dan 50% pasien skizofrenia memiliki kualitas hidup yang baik.

Penggunaan antipsikotik sebagai terapi pada pasien skizofrenia bertujuan untuk mengontrol gejala baik gejala positif maupun gejala negatif. Terapi dikatakan efektif tidak hanya berdasarkan pada *outcome* klinis saja, tetapi juga *outcome* humanistik (Kepmenkes No 73, 2015). Pengukuran *outcome* humanistik pada pasien skizofrenia dapat menggunakan kuesioner *Schizophrenia Quality of Life Scale* (SQLS) yang merupakan alat ukur spesifik untuk mengukur kualitas hidup (Taha *et al.*, 2012). Pengukuran dengan alat ukur spesifik ini digunakan dalam kondisi atau penyakit yang diperlukan untuk memperoleh data yang lebih menitikberatkan pada pandangan pasien terhadap pengaruh suatu penyakit (Andayani, 2013). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas biaya Haloperidol-Klorpromazin dan Risperidon-Klozapin berdasarkan kualitas hidup pasien skizofrenia menggunakan SQLS.

2. Bahan dan Metode

Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan rancangan deskriptif analitik menggunakan data *cross sectional* pada pasien skizofrenia di ruang rawat inap di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau periode April-Juni 2017 menggunakan analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Effectiveness Analysis* dengan perspektif penelitian adalah klinis. Populasi adalah 132 pasien yang dirawat inap selama periode penelitian. Sampel adalah 58 pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau yang memenuhi kriteria inklusi yakni pasien dewasa, pasien stabil (diagnosis dokter), pasien dengan terapi haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin, pasien rawat inap yang sudah mendapatkan terapi minimal 4 minggu sebelumnya dan pasien yang mampu membaca dan menulis karena pasien sendiri yang mengisi kuesioner. Metode pengambilan sampel secara purposive sampling. Satu orang pasien diekskusi karena pulang sebelum diukur kualitas hidupnya sehingga data yang diolah adalah 57 pasien yang dikelompokkan menjadi 29 pasien yang menggunakan haloperidol-klorpromazin dan 28 pasien yang menggunakan risperidon-klozapin.

Sumber data pada penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer merupakan data kualitas hidup yang didapatkan dari kuesioner SQLS, sedangkan data sekunder merupakan data rekam medik dan data keuangan pasien (biaya pendaftaran, biaya obat, biaya dokter, biaya akomodasi dan biaya laboratorium) yang dihitung selama 1 bulan pengobatan.

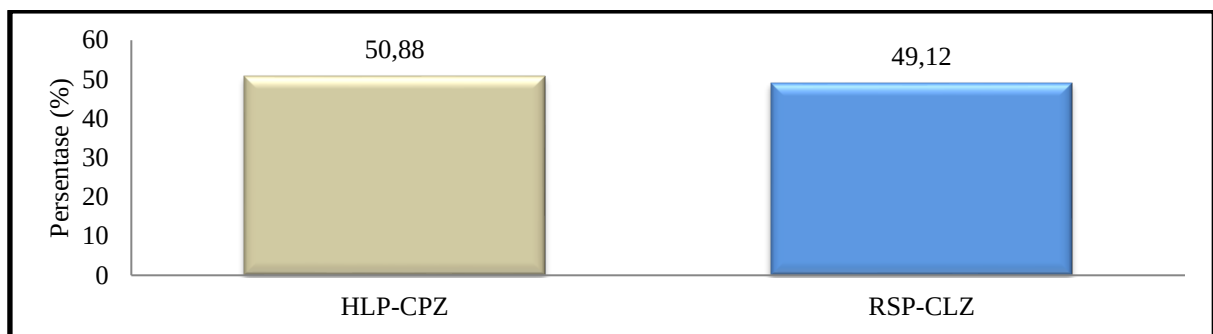
Data dianalisis secara univariat dan bivariat. Analisis univariat untuk mengetahui jumlah dan persentase penggunaan antipsikotik, total biaya medis langsung dan nilai ACER. Selain itu, juga akan dianalisis kualitas hidup pasien. Pengukuran kualitas hidup menggunakan kuesioner SQLS yang terdiri dari 33 pertanyaan dengan 5 pilihan jawaban. Skor masing-masing jawaban adalah 0-4. Total skor standar adalah 0 sampai 132, dimana jika total skor diatas nilai mean mengidentifikasikan kualitas hidup baik dan jika total skor dibawah nilai mean mengidentifikasikan kualitas hidup buruk. Analisis bivariat menggunakan uji T tidak berpasangan karena data terdistribusi normal ($p>0,05$). Tujuan analisis bivariat adalah untuk mengetahui perbedaan efektivitas terapi antara kedua kombinasi terapi.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Analisis penggunaan antipsikotik kombinasi haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin

Antipsikotik kombinasi yang paling banyak digunakan pada pasien skizofrenia di ruang rawat inap Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau adalah kelompok haloperidol-klorpromazin yaitu 50,88% (29 orang), sedangkan pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi risperidon-klozapin adalah sebesar 49,12% (28 orang) yang dapat dilihat pada Gambar 1. Antipsikotik kombinasi haloperidol-klorpromazin termasuk dalam golongan tipikal,

dimana golongan ini merupakan antipsikotik generasi lama yang mempunyai aksi untuk memblokir reseptor dopamin D2. Antipsikotik jenis ini lebih efektif untuk mengatasi gejala positif yang muncul (Dipiro *et al.*, 2015). Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah Sakit Jiwa Tampan oleh Aryani & Sari (2016) yang menyatakan bahwa gejala positif lebih sering muncul dibandingkan gejala negatif dengan persentase sebesar 87,8%.



Gambar 1. Distribusi penggunaan antipsikotik haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin di ruang rawat inap Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau.

Faktor lain yang mempengaruhi antipsikotik tipikal seperti haloperidol dan klorpromazin lebih banyak digunakan adalah karena dengan menggunakan antipsikotik tipikal tersebut pasien skizofrenia sudah mengalami kemajuan yang cukup besar dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi oleh pasien, sehingga penggunaan antipsikotik tipikal dapat dilanjutkan tetapi tetap harus dilakukan pemantauan oleh tenaga medis. Penelitian oleh Jarut *et al.*, (2013) yang menyatakan bahwa antipsikotik tipikal juga sering digunakan pada keadaan seperti pasien yang sudah stabil dengan antipsikotik tersebut dengan efek samping yang masih diterima oleh pasien. Penggunaan antipsikotik tipikal dari segi biaya cenderung lebih murah jika dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik atipikal, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Davies *et al.*, (2007) yang menyatakan biaya antipsikotik adalah persentase kecil dari keseluruhan biaya (2% tipikal dan 4% atipikal).

Antipsikotik kombinasi atipikal yang digunakan yakni risperidon-klozapin pada penelitian ini sebesar 49,12%. Penggunaan antipsikotik ini tidak jauh berbeda dengan penggunaan haloperidol-klorpromazin karena jika dilihat dari anamnesis pasien, gejala negatif yang ditunjukkan tidak dominan, sejalan dengan penelitian oleh Aryani & Sari (2016) dimana hanya sebanyak 12,24% pasien skizofrenia yang menunjukkan gejala negatif. Algoritma terapi untuk pasien skizofrenia, *first line* terapi yang digunakan adalah antipsikotik golongan atipikal tunggal seperti risperidone, aripiprazole, olanzapine dan quetiapine. Respon parsial atau tidak ada dapat diganti dengan atipikal lain selain pada tahap 1. Pemberian klozapin merupakan pilihan terakhir pada pengobatan jika antipsikotik lain tidak dapat mengurangi gejala yang ditimbulkan oleh pasien (Dipiro *et al.*, 2015). Pemberian kombinasi risperidone-klozapin

mungkin disebabkan karena pasien telah diberikan pengobatan tunggal sebelumnya dan tidak memberikan respon sehingga pemberian kombinasi menjadi pilihan terapi oleh dokternya.

Antipsikotik kombinasi risperidon-klozapin yang digunakan tidak sebanyak haloperidol-klorpromazin disebabkan karena efek samping yang ditimbulkan. Penggunaan klozapin dalam beberapa kasus dapat menyebabkan agranulositosis, efek samping ini cukup mengkhawatirkan. Penggunaan klozapin juga dapat menyebabkan dislipidemia (Muench & Hamer, 2010), akan tetapi dalam penelitian ini pemantauan efek samping tidak diamati sehingga menjadi keterbatasan dalam penelitian.

3.2. Analisis berdasarkan rata-rata biaya medik langsung pasien yang menggunakan antipsikotik haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin

Biaya medik langsung (*direct medical cost*) yang dihitung terdiri dari biaya obat (biaya antipsikotik, non antipsikotik, dan BMHP), biaya laboratorium, biaya dokter, biaya akomodasi dan biaya pendaftaran. Biaya yang dihitung adalah biaya perawatan selama satu bulan karena sesuai dengan kriteria inklusi yaitu pasien rawat inap yang sudah mendapatkan terapi minimal 4 minggu sebelumnya.

Hasil penelitian didapatkan rata-rata biaya yang harus dikeluarkan pasien yang menggunakan haloperidol-klorpromazin yaitu Rp. 2.771.551 dan jika menggunakan risperidon-klozapin rata-rata pasien harus mengeluarkan biaya sebesar Rp. 2.920.441. Besarnya biaya pada kombinasi risperidon-klozapin dipengaruhi oleh besarnya biaya obat yakni 8,79% dibandingkan haloperidol-klorpromazin 3,73% dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Analisis berdasarkan rata-rata biaya medik langsung pasien yang menggunakan antipsikotik haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin.

Jenis Biaya Medik Langsung/Bulan	Haloperidol-Klorpromazin	Presentase (%)	Risperidon-Klozapin	Persentase (%)
Biaya Obat (Rp)				
a. Antipsikotik	73.751		211.769	
b. Non Antipsikotik dan BMHP	29.351		45.083	
Total Biaya Obat (Rp)	103.102	3,73	256.852	8,79
Biaya Laboratorium (Rp)	108.448	3,91	103.589	3,56
Biaya Dokter (Rp)	750.000	27,06	750.000	25,68
Biaya Akomodasi (Rp)	1.800.000	64,94	1.800.000	61,63
Biaya Pendaftaran (Rp)	10.000	0,36	10.000	0,34
Total	2.771.551	100	2.920.441	100

Biaya antipsikotik yaitu biaya yang dikeluarkan pasien untuk mendapatkan antipsikotik kombinasi haloperidol-klorpromazin maupun risperidon-klozapin. Tingginya biaya penggunaan kombinasi risperidon-klozapin disebabkan karena harga obat risperidon dan klozapin lebih mahal dibandingkan haloperidol dan klorpromazin. Harga persatuan tablet yaitu risperidon tablet 2 mg Rp. 1.194 dan klozapin tablet 25 mg Rp. 1.784, sedangkan harga persatuan tablet haloperidol tablet 5 mg Rp. 115 dan klorpromazin tablet 100 mg Rp. 176. Biaya

non antipsikotik dan BMHP yaitu biaya yang dikeluarkan pasien untuk mendapatkan obat-obat selain antipsikotik serta bahan medis habis pakai berupa penggunaan spuit untuk injeksi. Biaya non antipsikotik dan BMHP pada penggunaan kombinasi risperidon-klozapin juga lebih besar dibandingkan kombinasi haloperidol-klorpromazin, hal ini dikarenakan penggunaan obat selain antipsikotik yang berguna untuk mengatasi gejala lainnya, seperti penggunaan obat triheksifenidil (dengan nama dagang tertentu), vitamin, sodium valproat, diazepam, serta karbamazepin.

Biaya laboratorium adalah biaya yang harus dikeluarkan pasien untuk mengevaluasi kondisi pasien. Biaya laboratorium tiap pasien berbeda-beda, tergantung dari keadaan pasien. Biasanya tes yang dilakukan adalah tes darah rutin, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, gula darah sewaktu, gula darah puasa, asam urat, total kolesterol, trigliserida, HDL, LDL dan lainnya. Kombinasi haloperidol-klorpromazin membutuhkan biaya laboratorium yang tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan kombinasi risperidon-klozapin, masing-masing sebesar Rp. 108.448 dan Rp. 103.589.

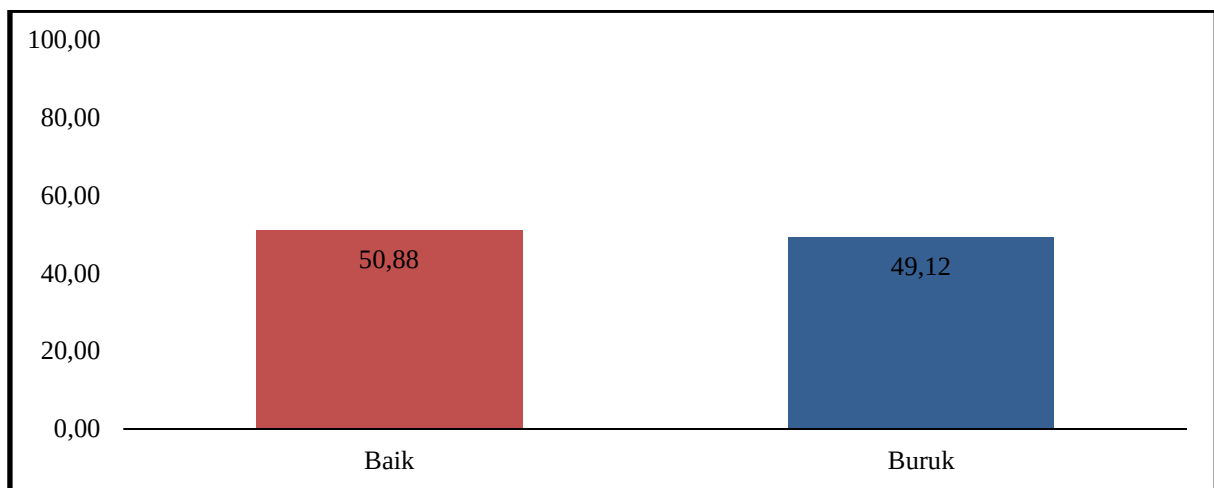
Biaya dokter merupakan biaya yang dikeluarkan untuk satu kali kunjungan baik dokter umum maupun dokter spesialis selama pemeriksaan. Dokter setiap kali melakukan kunjungan pasien akan dikenakan biaya Rp. 25.000/hari. Total untuk satu bulan biaya dokter adalah Rp. 750.000. Biaya akomodasi merupakan biaya yang dikeluarkan pasien untuk sewa kamar, konsumsi serta asuhan keperawatan selama pasien dirawat inap. Biaya sewa kamar dan konsumsi dikenakan biaya Rp. 50.000/hari dan untuk biaya asuhan keperawatan akan dikenakan biaya Rp. 10.000/hari. Biaya pendaftaran pasien dikenakan sebesar Rp. 10.000 untuk sekali pendaftaran diruang rawat inap Rumah Sakit Jiwa Tampan.

3.3. Analisis berdasarkan persentase (%) pengukuran kualitas hidup

Kualitas hidup dikategorikan menjadi baik dan buruk berdasarkan nilai *mean*. Nilai *mean* kualitas hidup pada pasien yang menggunakan haloperidol-klorpromazin adalah 78,9 dengan nilai minimal 44 dan nilai maksimal adalah 116. Nilai *mean* kualitas hidup pasien yang menggunakan risperidon-klozapin adalah 80,43 dengan nilai minimal adalah 49 dan nilai maksimal adalah 107.

Pasien skizofrenia sebanyak 50,88% (29 orang) memiliki kualitas hidup baik dan 49,12% (28 orang) pasien skizofrenia memiliki kualitas hidup buruk yang dapat dilihat pada Gambar 2. Angka ini tidak jauh berbeda, sehingga baik penggunaan antipsikotik kombinasi haloperidol-klorpromazin maupun risperidon-klozapin tidak memiliki pengaruh yang begitu besar terhadap skor rata-rata kualitas hidup pasien, hal ini dapat disebabkan karena penggunaan haloperidol-klorpromazin ataupun risperidon-klozapin sama baiknya dalam menurunkan gejala yang tampak pada pasien, sehingga skor kualitas hidup yang didapat tidak jauh berbeda, sejalan

dengan penelitian Nasikha (2020) yang mengatakan tidak terdapat perbedaan secara signifikan antara antipsikotik tipikal dan atipikal dalam memperbaiki gejala skizofrenia secara keseluruhan ($p=0,07$).



Gambar 2. Diagram analisis berdasarkan persentase (%) pengukuran kualitas hidup pasien skizofrenia.

Kualitas hidup pasien skizofrenia yang buruk dapat dikarenakan pasien skizofrenia memiliki tingkat ekonomi yang rendah, dimana pasien tersebut sulit mendapatkan pekerjaan, lalu tertekan karena biaya hidup yang semakin meningkat dan menyebabkan stres. Penelitian Yulianti (2021) menyatakan bahwa stresor yang terkait pasien psikotik adalah stigma diri, harga diri, daya tilik (insight) diri dan koping stres. Wahyuni (2020) dalam penelitiannya mengatakan bahwa faktor pekerjaan (p value 0,004) dan penghasilan (p value 0,002) mempengaruhi kualitas hidup. Domain yang berpengaruh besar terhadap rendahnya kualitas hidup adalah fungsi peran (Permata *et al.*, 2022) dan rasa nyeri atau ketidaknyamanan (Atikasari *et al.*, 2023)

Tabel 2. Hasil analisis bivariat uji T tidak berpasangan berdasarkan skor kualitas hidup pasien skizofrenia.

No	Kelompok Antipsikotik	Kualitas Hidup		Total	Nilai p	Kesimpulan
		Baik	Buruk			
1.	Haloperidol-Klorpromazin	16	13	29	0,717	Tidak terdapat perbedaan signifikan
2.	Risperidon-Klozapin	13	15	28		
Total		29	28			

Hasil analisis dari uji T tidak berpasangan, didapat nilai $p>0,05$ yaitu $p=0,717$ dapat dilihat pada Tabel 2, dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan kelompok antipsikotik kombinasi haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin terhadap kualitas hidup pasien skizofrenia. Penggunaan antipsikotik tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kualitas hidup pasien, hal ini dapat disebabkan karena penggunaan haloperidol-klorpromazin ataupun risperidon-klozapin sama baiknya dalam menurunkan gejala yang tampak pada pasien, sehingga skor kualitas hidup yang didapat tidak jauh berbeda. Selain itu

dapat disebabkan karena penggunaan antipsikotik yang sesuai sehingga dapat mengurangi gejala yang tampak pada pasien. Penelitian Satiti *et al.*, (2012) menyatakan kualitas hidup pasien skizofrenia meningkat setelah adanya rehabilitasi, pengobatan dan terapi kerja yang merupakan bagian dari pemulihan pasien skizofrenia yang saling berkaitan erat.

Faktor lain yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien skizofrenia. Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hidup pasien skizofrenia adalah status pekerjaan, status pernikahan, status pendidikan, pernah dirawat sebelumnya, tinggal dengan care giver, dukungan keluarga dan beban keluarga (Bunga, 2015). Prasetyo (2016) menyatakan bahwa status pekerjaan ($p=0,405$), tingkat pendidikan ($p=0,200$), dan status pernikahan ($p=0,225$) memiliki korelasi yang bermakna dengan kualitas hidup pasien skizofrenia. Penelitian Ilahi *et al.*, (2015) tinggi dan rendahnya kualitas hidup pasien skizofrenia tidak terlepas dari peran care giver (keluarga) dalam memberikan perawatan dan mengasuh pasien skizofrenia.

3.4. Analisis efektivitas biaya berdasarkan nilai ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin

Efektivitas biaya dapat dihitung menggunakan rumus ACER yaitu rata-rata biaya dibandingkan dengan efektivitas, hal ini biaya yang digunakan adalah biaya medik langsung, sedangkan untuk efektivitas terapi yang digunakan adalah persentase rata-rata kualitas hidup. Hasil penelitian efektivitas biaya di Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau didapat bahwa biaya penggunaan kombinasi haloperidol-klorpromazin tidak terlalu jauh berbeda dari pada kombinasi risperidon-klozapin, dengan nilai ACER untuk kombinasi haloperidol-klorpromazin yaitu Rp. 46.370 dan untuk kombinasi risperidon-klozapin yaitu Rp. 47.931 dapat dilihat pada Tabel 3, hal ini dikarenakan rata-rata biaya medik langsung penggunaan antipsikotik kombinasi haloperidol-klorpromazin tidak terlalu jauh berbeda dengan penggunaan antipsikotik kombinasi risperidon-klozapin, selain itu juga dikarenakan rendahnya biaya obat haloperidol-klorpromazin. Penelitian Aryani *et al.*, (2017) yang membandingkan antara biaya medik langsung dengan lama rawat pasien, dimana didapat nilai ACER total antipsikotik kombinasi yang lebih rendah adalah penggunaan haloperidol-klorpromazin sebesar Rp. 302.073,43 dibandingkan penggunaan risperidon-klozapin sebesar Rp. 339.476,85.

Tabel 3. Analisis efektivitas biaya berdasarkan nilai ACER (*Average Cost Effectiveness Ratio*) haloperidol-klorpromazin dan risperidon-klozapin.

No	Kelompok Antipsikotik	Biaya Medik Langsung (Rupiah/Bulan)	Kualitas Hidup (%)	ACER (Rp)
1.	Haloperidol-Klorpromazin	2.771.551	59,77	46.370
2.	Risperidon-Klozapin	2.920.441	60,93	47.931

Penelitian yang dilakukan oleh Andriani *et al.*, (2019) juga menyatakan bahwa ACER antipsikotik tipikal (189.910,42) lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik atipikal (572.089,47) sehingga antipsikotik atipikal cost-effective dibandingkan tipikal.

4. Kesimpulan

Hasil penelitian di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau dari bulan Januari hingga Juni 2017, didapatkan hasil bahwa kombinasi haloperidol-klorpromazin lebih *cost effective* dibandingkan kombinasi risperidon-klozapin.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini dapat dilakukan dengan baik berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, untuk itu saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak dari Rumah Sakit Jiwa Tampan Propinsi Riau yang telah bersedia bekerjasama untuk penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Andayani, T. M. (2013). *Farmakoekonomi*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Andriani, Y., Septiani, F. N., dan Defirson, D. (2019). Cost-effectiveness of Antipsychotics in Treatment of Schizophrenia Patients Admitted to a Secondary Hospital. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(2), 43-52.
- Aryani, F., dan Sari, O. (2016). Gambaran Pola Penggunaan Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 6(1), 35-40. <https://doi.org/10.22146/jmpf.236>
- Aryani, F., Heriani, D., Nofriyanti, N., Muharni, S., dan Husnawati, H. (2018). Analisis Efektivitas Biaya dan Terapi Antipsikotik Haloperidol-Klorpromazin dan Risperidon-Klozapin pada Pasien Skizofrenia. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 14(1), 98-107.
- Atikasari, V. Setiawan, D. Prasuma, G.S dan Sugiantoro, E.A (2023). Analisis Efektivitas Biaya Jamu Saintifik Pada Pasien Osteoarthritis di Indonesia. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(01), 129-138. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i1.59797>
- Bimantara, W., Lolo, W. A., dan Jayanto, I. (2021). Analisis Minimalisasi Biaya Penggunaan Risperidon dan Haloperidol pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap di Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. VL Ratumbuang. *Pharmacon*, 10(4), 1190-1198. <https://doi.org/10.35799/pha.10.2021.37418>
- Bunga, P. W. (2015). Analisis Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kualitas Hidup Klien Skizofrenia di Unit Pelayanan Jiwa RSJ Prof. DR. HB Saanin Padang. *Thesis*, Universitas Andalas: Padang.
- Davies, L.M., Lewis, S., Jones, P.B., Barnes, T.R.E., Gaughran, F., Hayhurst, K., Markwick, A. dan Lloyd, H., 2007, Cost-Effectiveness of First- v. Second-Generation Antipsychotic Drugs: Results from a Randomised Controlled Trial in Schizophrenia Responding Poorly to Previous Therapy, *British Journal of Psychiatry*, 191: 14-22. DOI:10.1192/bjp.bp.106.028654
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yess, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. dan Posey, L.M. (2015). *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: The McGraw-Hill.
- Ikawati, Z. (2014). *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Ilahi, S., Hendarsih, S., dan Sutejo. (2017). Gambaran Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia di Poliklinik Jiwa Rumah Sakit Jiwa Grhasia Yogyakarta Tahun 2015. *Jurnal teknologi keperawatan*, 2(1), 33-43.
- Isjanovski, V., Naumovska, A., Bonevski, D., dan Novotni, A. (2016). Validation of the

- Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) Among Patients with Schizophrenia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(1), 65-9. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.015>
- Jarut, Y. M., Fatimawali, F., dan Wiyono, W. I. (2013). Tinjauan Penggunaan Antipsikotik pada Pengobatan Skizofrenia di Rumah Sakit Prof. Dr. V1 Ratumbusang Manado Periode Januari 2013-Maret 2013. *Pharmacon*, 2(3), 54-57. <https://doi.org/10.35799/pha.2.2013.2378>
- Melatiani, M., Sutrisna, E. M., dan Sujono, T. A. (2013). Analisis Biaya pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap di Rumah Sakit "X" Surakarta Tahun 2012. *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta: Surakarta.
- Muench, J., dan Hamer, A. M. (2010). Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *American Family Physician*, 81(5), 617-622.
- Nasikha, R. (2020). Analisis Efektivitas Penggunaan Antipsikotik Tipikal dan Atipikal pada pasien Skizofrenia. *Skripsi*, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta-FIKES: Jakarta.
- Permata, A., Perwitasari, D.A. Chandradewi, S.F., Septiantoro, B.P. dan Purba, F.D. (2022). Penilaian Kualitas Hidup Pasien Kanker Nasofaring Dengan Menggunakan EORTC QLQ-C30 di RSUP dr. Kariadi Semarang. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(01), 39-47. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i1.43764>
- Prasetyo, D. R. B. (2016). Hubungan Faktor Demografi dengan Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia. *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta: Yogyakarta.
- Pratiwi, T. F. (2012). Kualitas Hidup Penderita Kanker. *Developmental and Clinical Psychology*, 1(1), 21-27.
- Riskesdas. (2018). *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Soraya, D. (2015). Hubungan Kualitas Hidup dan Fungsi Kognitif pada pasien Skizofrenia di BLUD RSJ Aceh. *Skripsi*, Universitas Syiah Kuala: Banda Aceh.
- Taha, N. A., Ibrahim, M. I., Shafie, A. A., dan Rahman, A. H. (2012). Validation of The Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 Among Chronic Schizophrenia Patients in Malaysia. *Value in health regional issues*, 1(1), 82-86. 10.1016/j.vhri.2012.03.006
- Wahyuni, E.T. (2020). Hubungan Sociodemografi (Pendidikan, Pekerjaan Dan Penghasilan) Dengan Kualitas Hidup Lansia. *MOTORIK Journal Kesehatan*, 15(1): 8-12.
- WHO. (2016). *Mental Disorders*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (Diakses 3 Juli 2018).
- Weinberger, D. R., dan Harrison, P. (2011). *Schizophrenia, 3rd Edition*. USA: National Institute of Health.
- Yulianti, T. S. (2021). Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Pasien Skizofrenia: Literatur Review. *KOSALA: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 9(2), 93-102. <https://doi.org/10.37831/kjik.v9i2.220>





Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Luka Bakar Derajat IIB Pada Tikus *Long Evans*

Ulfa Elfiah¹, Maily Frista Rosanti^{1*}, Fatimatuazzahra¹ dan Mochammad Amrun Hidayat²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto, Jember, Jawa Timur, Indonesia, 68121.

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jl. Kalimantan I No.2, Jember, Jawa Timur, Indonesia, 68121.

*email korespondensi: maidyfrista08@gmail.com

Diterima 01 November 2021, Disetujui 13 April 2023, Dipublikasi 17 Juli 2023

Abstrak: Perawatan luka bakar memerlukan penanganan khusus. Penggunaan sediaan obat topikal seperti *silver sulfadiazine* serta *hydrocolloids* yang berfungsi sebagai *absorptive dressings* merupakan salah satu prosedur terapi yang digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka. Perawatan kasus luka bakar di Indonesia masih kurang optimal karena adanya pembatasan biaya perawatan oleh sistem jaminan kesehatan Indonesia, oleh karena itu, perlu adanya alternatif perawatan luka bakar dengan mengembangkan bahan-bahan herbal sebagai dressing topikal seperti ekstrak dari kopi. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk membuktikan pengaruh pemberian gel ekstrak kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans*. Metode penelitian yang digunakan adalah *true experimental laboratories* dengan rancangan *post-test only control group design*. Tikus sebanyak 24 ekor terbagi menjadi 3 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif yaitu diberi basis gel, kelompok positif diberi *silver sulfadiazine*, dan kelompok perlakuan diberi gel ekstrak kopi robusta 2,5%. Data luas luka bakar, perubahan intensitas warna, dan ketebalan epitel luka bakar yang telah diperoleh selanjutnya diuji secara statistik menggunakan *One Way ANOVA* maupun *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc*. Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok perlakuan terjadi penurunan luas makroskopis ($p < 0,05$), perbaikan intensitas warna ($p < 0,05$), dan peningkatan ketebalan epitel ($p < 0,05$) antara gel ekstrak kopi robusta dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa gel ekstrak kopi robusta (*Coffea canephora*) terbukti memberikan pengaruh terhadap penyembuhan luka baik secara makroskopis maupun mikroskopis sehingga gel ekstrak kopi dapat terus dikembangkan menjadi salah satu alternatif dressing dalam perawatan luka bakar.

Kata kunci: *Coffea canephora*; gel ekstrak kopi robusta; luka bakar

Abstract. The Effect of Robusta Coffee (*Coffea canephora*) Extract Gel on Macroscopic and Microscopic Appearance of Second Degree Burns in *Long Evans* Rats. Burn treatment requires special handling. The use of topical drug preparations such as *silver sulfadiazine* and *hydrocolloids* which function as absorptive dressings is one of the therapeutic procedures used to accelerate wound healing. In Indonesia, burn treatment is still less than optimal due to some limitation of treatment costs by the Indonesian health insurance system. In consequences, alternative burn treatments are needed by developing herbal medicines as topical dressings such as coffee extract. This study aimed to prove the effect of giving Robusta coffee (*Coffea canephora*) extract gel on the macroscopic and microscopic changes of IIB degree burns in *long evans* rats. The research method used true experimental laboratories with a post-test only control group design. Twenty four rats were divided into 3 treatment groups. The negative control group was given a gel base, positive control group was given *silver sulfadiazine*, and

treatment group was given a 2.5% robusta coffee extract gel. Data that has been collected which includes burn area, color intensity change, and burn epithelial thickness were tested statistically using One Way ANOVA or Kruskal-Wallis then followed by Post-Hoc test. The results showed that robusta coffee extract gel can reduce wound area ($p < 0.05$), improve color intensity ($p < 0.05$), and increase epithelial thickness ($p < 0.05$) compared to the K- group. The conclusion of this research is that robusta coffee extract gel (*Coffea canephora*) has been shown to have an effect on wound healing both macroscopically and microscopically so that, coffee extract gel can continue to be developed as an alternative dressing in burns treatment.

Keywords: *Coffea canephora*; robusta coffee extract gel; burns

1. Pendahuluan

Luka bakar saat ini menjadi kasus kesehatan yang krusial dengan jumlah kejadian mencapai 117 juta kasus di Asia sejak tahun 1990-2019. Sekitar 47% dari total kematian akibat luka bakar global terjadi di Asia pada tahun 2019 (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2020). Data Hasil Riset Kesehatan Dasar oleh Kemenkes RI (2018) menyatakan luka bakar menduduki peringkat ke-6 kasus cedera yang tidak disengaja di Indonesia. Kabupaten Jember sendiri luka bakar memiliki insidensi yang tinggi, tercatat ada sebanyak 70 pasien luka bakar di RSD dr. Soebandi dari tahun 2014 sampai 2016 (Elfiah & Riasa, 2017). Morbiditas pada luka bakar terjadi sebagai akibat perawatan luka bakar yang tidak optimal dikarenakan adanya keterbatasan penggunaan *dressing-dressing* modern pada perawatan luka bakar karena pembatasan pembiayaan oleh sistem penjaminan kesehatan sosial yang menganut sistem INA-CBGs (Indonesia *Case Based Groups*) (Amalia, 2020b). Perawatan yang tidak optimal menyebabkan fase inflamasi luka menjadi memanjang membuat luka tidak segera memasuki fase selanjutnya, sehingga banyak komplikasi yang terjadi pada pasien luka bakar baik komplikasi secara dini maupun lanjut. Komplikasi dini yang bisa terjadi dapat berupa infeksi lokal maupun sistemik. Infeksi sistemik akan menyebabkan penderita perlu waktu perawatan lebih panjang dengan terapi-terapi khusus, hal tersebut dapat mempengaruhi biaya perawatan yang secara otomatis semakin besar. Komplikasi lanjut dapat berupa *hypertrophic scar* serta kontraktur yang tidak jarang menyebabkan gangguan fungsi dan psikologis pada penderita. Dengan demikian, perawatan yang tidak optimal pada penderita luka bakar dapat menimbulkan masalah yang sangat kompleks baik dari segi biaya perawatan maupun komplikasi.

Wibawani *et al.*, (2015) menyampaikan upaya untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan mulai dikembangkannya obat-obatan berbahan herbal atau berasal dari alam sebagai alternatif perawatan luka bakar seperti kopi robusta. Penelitian Yuwono (2014), menunjukkan bahwa pemberian serbuk kopi robusta memiliki zona hambat yang kuat terhadap kultur *methicilline-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Penelitian Amalia (2020a) juga menunjukkan bahwa serbuk simplisia kopi robusta yang diberikan secara topikal memiliki kemampuan dalam mempercepat penyembuhan luka pada ulkus diabetikum. Kopi robusta

mengandung berbagai senyawa seperti polifenol, alkaloid, dan saponin. Senyawa polifenol yang paling banyak terkandung dalam kopi adalah asam klorogenat dan kafein yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi (Wigati *et al.*, 2018). Kopi robusta dalam proses penyembuhan luka mampu melindungi dari kerusakan oksidatif oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*), dikarenakan kandungan antioksidannya, serta mampu memicu regenerasi dan perbaikan kulit oleh sabut kolagen sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka (Farah & Lima, 2019). Senyawa saponin triterpen dapat merangsang proliferasi sel epitel (Fadlil *et al.*, 2017).

Terapi topikal menggunakan berbagai jenis sediaan digunakan untuk mempercepat proses penyembuhan luka bakar. Pengaruh pemberian gel ekstrak kopi robusta terhadap proses penyembuhan luka bakar belum pernah dilakukan sebelumnya. Sediaan gel memiliki kelebihan dibandingkan dengan jenis sediaan lainnya karena memiliki kandungan air yang tinggi, sehingga memberikan efek dingin, daya lekat yang kuat, tidak menutup pori-pori kulit serta mudah dicuci (Elmitra, 2017). Penilaian proses penyembuhan luka bakar dapat diamati secara makroskopis maupun mikroskopis. Pengamatan secara makroskopis dapat dilakukan dengan mengukur penampakan fisik luka (*visual appearance*) berupa kontraksi tepi luka serta perubahan warna luka (Yeng *et al.*, 2019). Pengamatan secara mikroskopis yaitu dapat dilihat dari ketebalan epitel (Balqis *et al.*, 2014). Epitelisasi dalam penyembuhan luka merupakan salah satu mekanisme dasar yang dapat dibuktikan dengan melihat ketebalan epitelnya (Fadlil *et al.*, 2017). Peneliti bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian gel ekstrak kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis luka bakar derajat IIB yang meliputi luas luka bakar, perubahan intensitas warna, serta ketebalan epitel pada tikus *long evans*.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah blender, ayakan, timbangan, *erlenmeyer*, toples, corong Buchner, pengaduk, *beaker glass*, *ultrasonic water bath*, *rotary evaporator*, mortar, gelas ukur, pipet, spuit, alat cukur, gunting, spidol, *thermometer*, pelat logam, *stopwacth*, jarum, pinset, *scalpel blade*, pot organ, mikrotom, *object glass*, *cover slip*, mikroskop cahaya Olympus CX31 dan kamera mikroskop MU500-HS.

Bahan yang digunakan adalah air, pelarut etanol 96%, ekstrak kental kopi robusta (*Coffea canephora*), triethanolamine (TEA), nipagin, nipasol, karbopol, propilen glikol, akuades, alumunium foil, kertas saring, ketamin, midazolam, normal saline, alkohol, povidone iodine, benang, savlon, basis gel, silver sulfadiazine (burnazin), gel ekstrak kopi robusta (*Coffea*

canephora), transparant dressing, kassa, plester, formalin 10%, xylol, glyserin 99,5%, parafin, larutan hematoksin eosin, lithium carbonat dan eter.

2.2. Pembuatan ekstrak kopi robusta

Ekstrak kopi robusta dibuat dengan menggunakan metode ultrasonik dengan etanol 96%. 200 gram serbuk kopi robusta dilarutkan dengan 1.500 ml etanol 96% yang kemudian dimasukkan ke dalam alat *ultrasonic water bath* dengan suhu 40°C selama 30 menit. Larutan disaring secara vakum menggunakan corong Buchner. Filtrat hasil dari penyaringan kemudian dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40-50°C untuk memisahkan pelarut dengan ekstrak, didapatkan ekstrak kopi robusta yang kental (Al-Dhabi *et al.*, 2017). Proses ekstraksi ultrasonik menghasilkan ekstrak kental sebanyak 18 gram, didapatkan hasil ekstrak yang berminyak, hal ini dapat mempengaruhi gel menjadi tidak homogen sehingga ekstrak kopi robusta perlu dihilangkan bagian minyaknya menggunakan pemusing (*centrifuger*), selanjutnya *supernatant* dipisahkan dari endapan ekstrak dan didapatkan ekstrak sebanyak 6,5 gram.

2.3. Pembuatan gel ekstrak kopi robusta

Sediaan gel dibuat dengan mencampur nipagin dan nipasol terlebih dahulu, kemudian ditambahkan dengan propilen glikol. Karbopol digerus dan diaduk dengan akuades ke dalam mortar dengan perbandingan 1:20, kemudian ditambahkan TEA (*triethanolamine*) sedikit demi sedikit dan diaduk. Campuran propilen dimasukkan ke dalam mortar yang berisi karbopol dan akuades, kemudian diaduk hingga membentuk massa gel yang homogen. Ekstrak kopi robusta dan sisa akuades ditambahkan ke dalam mortar sampai homogen (Fuadi *et al.*, 2015). Formula sediaan basis gel dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi sediaan basis gel ekstrak kopi robusta (*Coffea canephora*) 2,5%.

Bahan	Konsentrasi (%)
Karbopol	1
TEA	1,5
Nipagin	0,18
Nipasol	0,02
Propilen glikol	18
Akuades, hingga	100

2.4. Pembuatan luka bakar derajat IIB

Subjek dalam penelitian ini yaitu tikus jenis *long evans*. Tikus yang digunakan harus mendapat sertifikat kelayakan etik. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor 1.509/H25.1.11/KE/2021.

Rambut pada bagian punggung tikus dicukur terlebih dahulu seluas 4 cm x 8 cm dan dibersihkan dengan alkohol 70% sebelum dilakukan induksi luka bakar. Masing-masing tikus dianastesi dengan ketamin 75-100mg/kgBB dan midazolam 4-5mg/kgBB secara intraperitoneal

agar tikus tidak terlalu merasakan sakit saat pembuatan luka bakar derajat IIB. Luka bakar dibuat dengan pelat logam ukuran 2 cm x 2,5 cm. Logam tersebut direndam pada air mendidih dengan suhu 98°C selama 10 menit, selanjutnya ditempelkan selama 20 detik pada kulit bagian punggung kanan tikus (Fuadi *et al.*, 2015).

2.5. Perawatan luka bakar

Tikus yang telah diinduksi luka bakar derajat IIB dibersihkan menggunakan *normal saline* dan savlon. Setelah itu tikus diberi perawatan berdasarkan kelompok yang sudah dibagi, yaitu kelompok kontrol K- tikus diberi basis gel, kelompok K+ diberi *silver sulfadiazine*, kemudian kelompok P tikus diberi gel yang mengandung ekstrak kopi robusta 2,5% masing-masing sebanyak 0,5 gram, setelah itu dilakukan *transparent dressing*, kassa dan plester. Perawatan luka bakar pada tikus dilakukan dua hari sekali pada waktu yang sama karena menggunakan *modern dressing* yang memiliki kelebihan *bacterial barrier*, mudah dipakai, tidak nyeri saat diganti, lembab dan hangat, serta membantu proses penyembuhan luka (Kemenkes RI, 2019).

2.6. Pengamatan makroskopis

2.6.1. Pengamatan luas luka bakar

Luas luka bakar diamati pada hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 dengan mengambil foto area luka menggunakan kamera 13 MP dengan jarak pengambilan gambar ± 10 cm. Luas luka bakar diukur menggunakan *software ImageJ* dengan mengkonversikan satuan *pixel* menjadi cm.

2.6.2. Pengamatan perubahan intensitas warna luka bakar

Warna luka bakar dilakukan pengamatan perubahan intensitas pada hari ke-0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 dengan mengambil foto area luka menggunakan kamera 13 MP dengan jarak pengambilan gambar ± 10 cm. Perubahan intensitas warna luka bakar diukur menggunakan *software ImageJ* dengan menganalisis satuan RGB foto serta membandingkan nilai $(R+G+B)/3$ foto kulit normal pada hari ke-0 dan hari perlakuan (Lee *et al.*, 2016).

2.7. Pengamatan mikroskopis berdasarkan pengukuran ketebalan epitel

Hewan coba yang telah diberi perlakuan dilakukan biopsi jaringan kulit luka bakar pada hari ke 8 dan hari ke 14 yang selanjutnya dibuat sediaan preparat. Preparat diamati dengan metode *blinding* menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Pemeriksaan ketebalan epitel dilakukan dengan cara pengukuran tebal epitel dari stratum basalis hingga stratum korneum menggunakan mikroskop cahaya *Olympus CX31* dibantu dengan kamera MU500-HS dan *software image raster*. Setiap preparat dilakukan pengukuran pada 1 lapang pandang terpilih yang memiliki epitel tebal dan tipis. Pengukuran dilakukan dengan cara

mengukur epitel yang paling tebal dan epitel yang paling tipis dengan satuan mikrometer yang kemudian dirata-rata (Palumpun *et al.*, 2017).

2.8. Analisis data

Analisis data digunakan untuk menguji normalitas data karena data yang diperoleh berupa data berskala rasio, digunakan teknik uji *Shapiro-Wilk* pada penelitian ini, selain itu dilakukan uji *Levene* untuk uji homogenitas dua atau lebih kelompok data sampel yang berasal dari populasi yang sama (homogen) untuk mengetahui data memiliki varian yang sama atau tidak, setelah data yang didapat terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) selanjutnya data ketebalan epitel diuji dengan uji *One Way ANOVA* ($p < 0,05$) dan dilanjutkan uji *Post-Hoc*. Uji *Post-Hoc* bertujuan untuk mengetahui perbedaan secara signifikan antar kelompok perlakuan di mana uji *Post-Hoc* yang dapat digunakan adalah uji *LSD*. Data yang tidak terdistribusi normal diuji dengan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil pengamatan makroskopis luka bakar derajat IIB

3.1.1. Luas luka bakar derajat IIB

Hasil pengukuran luas luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* setiap kelompok perlakuan dihitung reratanya pada hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 terdapat pada Tabel 2. Kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata luas luka yang paling besar dibandingkan luas luka kelompok lain pada semua hari. Luas luka kelompok kontrol positif adalah yang paling kecil diantara kelompok lainnya pada semua hari. Data luas luka bakar diuji menggunakan uji statistik non-parametrik *Kruskal-Wallis* karena data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen. Hasil uji *Kruskal-Wallis* luas luka pada hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 menunjukkan nilai ($p < 0,05$) dan dilanjutkan uji analisis *Mann Whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* pada hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Rerata luas luka bakar derajat IIB tikus *long evans* pada hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 (cm²). Keterangan: K- = basis gel, K+ = Silver Sulfadiazine, P = gel ekstrak kopi robusta.

Kelompok	Luas Luka Bakar						
	H-2	H-4	H-6	H-8	H-10	H-12	H-14
K-	4,725±0,11	4,459±0,11	4,136±0,11	3,817±0,11	3,338±0,12	3,010±0,10	2,599±0,08
K+	3,889±0,46	3,323±0,45	2,802±0,45	2,203±0,45	1,572±0,44	1,059±0,46	0,559±0,34
P	4,269±0,17	3,725±0,19	3,194±0,15	2,627±0,16	1,970±0,13	1,426±0,10	0,889±0,08

Hasil uji *Mann Witney* rata-rata luas luka bakar pada Tabel 3 menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata luas luka pada hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 antara kelompok basis gel (K-) dengan kelompok *silver sulfadiazine* (K+) dan gel ekstrak kopi robusta (P), tetapi tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok *silver sulfadiazine* (K+) dan

gel ekstrak kopi robusta (P), sehingga dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak kopi robusta memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan *silver sulfadiazine*.

Tabel 3. Hasil *Mann Whitney* luas luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14. Keterangan: K- = basis gel, K+ = Silver Sulfadiazine, P = gel ekstrak kopi robusta.

Hari ke-	Kelompok	K-	K+	P
H-2	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,093
	P	0,001*	0,093	
H-4	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,074
	P	0,001*	0,074	
H-6	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,093
	P	0,001*	0,093	
H-8	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,093
	P	0,001*	0,093	
H-10	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,172
	P	0,001*	0,172	
H-12	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,208
	P	0,001*	0,208	
H-14	K-		0,001*	0,001*
	K+	0,001*		0,115
	P	0,001*	0,115	

3.1.2. Perubahan intensitas warna luka bakar derajat IIB

Data perubahan intensitas warna indikator (R+G+B)/3 luka bakar pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 4. Perubahan intensitas warna kelompok negatif pada hari ke-14 adalah yang paling tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif dan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa intensitas warna kulit tikus kelompok kontrol positif dan perlakuan lebih mendekati intensitas warna kulit normal.

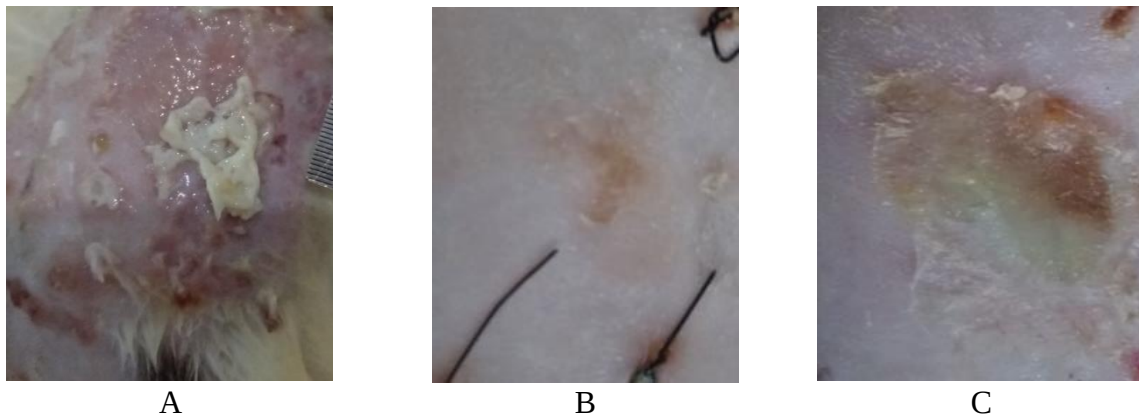
Tabel 4. Perubahan intensitas warna luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-0 dan ke-14. Keterangan: K- = basis gel, K+ = Silver Sulfadiazine, P = gel ekstrak kopi robusta.

Kelompok	Intensitas Warna Luka Bakar		
	H-0	H-14	$\Delta H14-0$
K-	183,258 $\pm$ 14,92	122,118 $\pm$ 20,89	61,140
K+	158,708 $\pm$ 17,7	123,691 $\pm$ 13,66	35,017
P	179,817 $\pm$ 23,01	139,154 $\pm$ 23,81	40,663

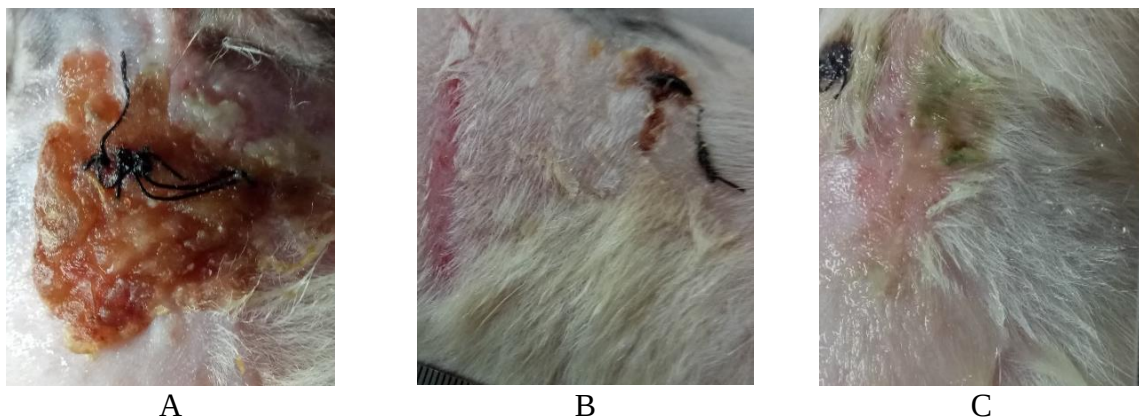
Intensitas warna yang didapatkan saat fase awal penyembuhan luka bakar akan menghasilkan nilai yang tinggi dikarenakan adanya *slough* yang berwarna putih. Intensitas warna akan mulai menurun seiring dengan timbulnya *scab* yang berwarna lebih gelap. Pembentukan *scab* ini menandakan dimulainya fase proliferasi. Fase akhir penyembuhan luka,

intensitas warna yang didapatkan akan kembali tinggi dikarenakan luka menjadi semakin samar hingga menyerupai kulit normal sehingga perubahan intensitasnya semakin rendah.

Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa data perubahan intensitas warna luka bakar menunjukkan nilai ($p < 0,05$), sehingga dilanjutkan uji *LSD*. Hasil uji *LSD* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok basis gel (K-) dengan kelompok *silver sulfadiazine* (K+) dan gel ekstrak kopi robusta (P), tetapi tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok *silver sulfadiazine* (K+) dan gel ekstrak kopi robusta (P), sehingga dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak kopi robusta memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan *silver sulfadiazine*.



Gambar 1. Perubahan makroskopis luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-4. Keterangan: A = kelompok kontrol negatif, B = kelompok kontrol positif, C = kelompok perlakuan.



Gambar 2. Perubahan makroskopis luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-14. Keterangan: A = kelompok kontrol negatif, B = kelompok kontrol positif, C = kelompok perlakuan.

Gambaran makroskopis luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* ditunjukkan pada Gambar 1 dan Gambar 2. Pada pengamatan secara makroskopis hari ke-4 terlihat perbedaan gambaran luka antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan. Hari ke-4 gambaran luka kelompok kontrol negatif masih menunjukkan luka yang basah dan terdapat *slough*. Pada kelompok kontrol positif terlihat ada pembentukan scab berwarna coklat

kemerahan di area tengah luka, sementara pada kelompok perlakuan, terlihat sebagian daerah luka masih terdapat *slough* dan sebagian lagi mulai terbentuk *scab*. Hari ke-14 terlihat masih ada pembentukan keropeng berwarna coklat tua pada kelompok kontrol negatif, sedangkan pada kelompok kontrol positif luka sudah hampir menutup sempurna yang ditandai dengan adanya pertumbuhan bulu pada daerah sekitar luka, sementara kelompok perlakuan menunjukkan gambaran luka sebagian berwarna merah muda yang masih dalam proses re-epitelisasi dan sebagian telah tertutup bulu.

Scab pada daerah luka menunjukkan bahwa proses penyembuhan luka telah memasuki fase awal proliferasi, dimana sel-sel inflamasi, fibroblas, dan serat-serat kolagen serta kapiler baru mulai membentuk jaringan granulasi. Hari ke-4 terlihat gambaran luka kelompok kontrol positif dan perlakuan telah menunjukkan adanya pembentukan *scab* yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif, hal ini mengindikasikan bahwa luka pada kelompok kontrol positif dan perlakuan telah memasuki fase proliferasi lebih cepat dibandingkan kontrol negatif (Arisanty, 2013 ; Abazari *et al.*, 2020).

3.2. Hasil pengamatan mikroskopis ketebalan epitel luka bakar derajat IIB

Hasil rata-rata ketebalan epitel luka bakar tiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 5. Data rata-rata ketebalan epitel luka bakar dianalisis dengan uji ANOVA didapatkan nilai signifikansi $<0,05$ yang berarti terdapat pengaruh pemberian basis gel (K-), *silver sulfadiazine* (K+), dan gel ekstrak kopi robusta (P) dalam proses penyembuhan luka bakar.

Tabel 5. Rata-rata ketebalan epitel luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-8 dan 14. Keterangan: K- = basis gel, K+ = Silver Sulfadiazine, P = gel ekstrak kopi robusta, H-8 = hari pengamatan ke-8, H-14 = hari pengamatan ke-14.

Kelompok	Ketebalan Epitel	
	H-8	H-14
K-	16,65±4,09	26,21±4,31
K+	30,47±6,06	50,98±14,20
P	32,68±7,37	46,22±13,49

Tabel 6. Hasil LSD rata-rata ketebalan epitel luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-8. Keterangan: (*) = perbedaan signifikansi ($p < 0,05$); K- = basis gel, K+ = Silver Sulfadiazine, P = gel ekstrak kopi robusta.

Kelompok	K-	K+	P
K-		0,000*	0,000*
K+	0,000*		0,468
P	0,000*	0,468	

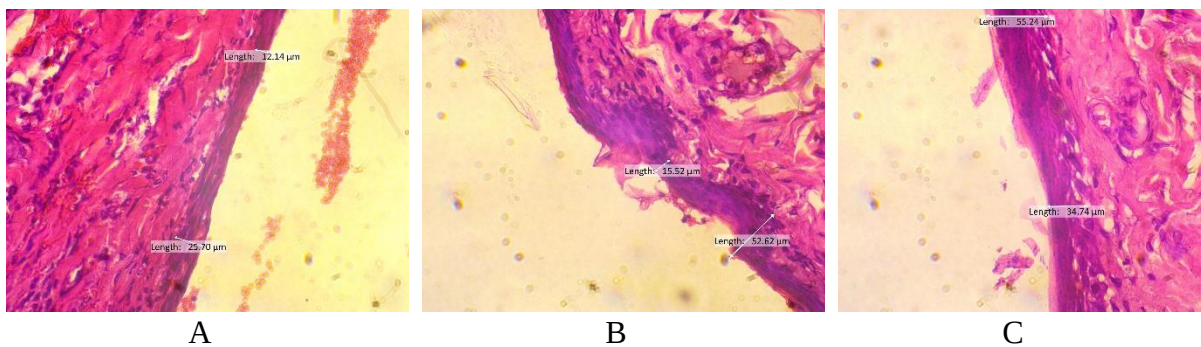
Hasil uji LSD menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata ketebalan epitel pada hari ke-8 dan 14 antara kelompok basis gel (K-) dengan kelompok *silver sulfadiazine* (K+) dan gel ekstrak kopi robusta (P), tetapi pada hari ke-8 dan 14 tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok *silver sulfadiazine* (K+) dan gel ekstrak kopi robusta (P), sehingga

dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak kopi robusta memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan silver sulfadiazine. Hasil uji LSD disajikan pada Tabel 6 dan Tabel 7.

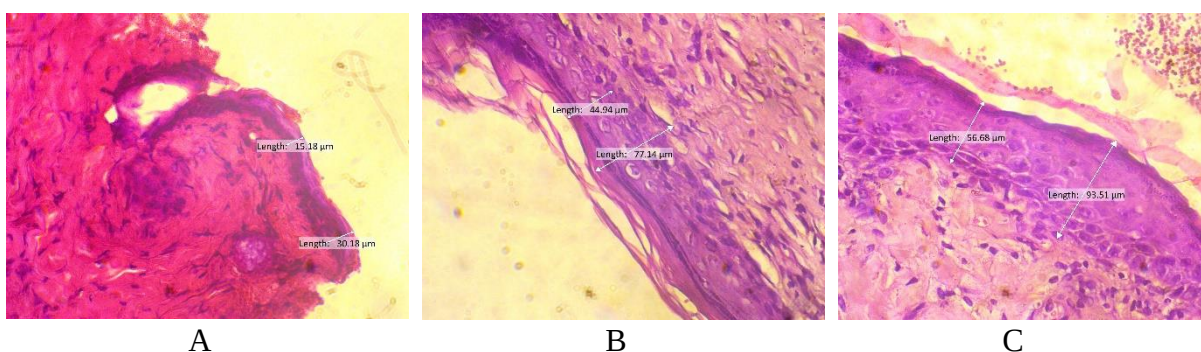
Tabel 7. Hasil LSD rata-rata ketebalan epitel luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-14. Keterangan: (*) = perbedaan signifikansi ($p < 0,05$); K- = basis gel, K+ = Silver Sulfadiazine, P = gel ekstrak kopi robusta.

Kelompok	K-	K+	P
K-		0,000*	0,002*
K+	0,000*		0,420
P	0,002*	0,420	

Gambaran mikroskopis jaringan epitel luka bakar ditunjukkan pada Gambar 3 dan Gambar 4. Pengamatan secara mikroskopis dapat dilihat bahwa pada ketiga kelompok terjadi proses epitelisasi. Pengamatan mikroskopis hari ke-14 pada kelompok kontrol positif dan perlakuan menunjukkan struktur jaringan epitel pada permukaan luka lebih tampak jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.



Gambar 3. Gambaran mikroskopis jaringan epitel luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-8. Keterangan: A = kelompok kontrol negatif, B = kelompok kontrol positif, C = kelompok perlakuan.



Gambar 4. Gambaran mikroskopis jaringan epitel luka bakar derajat IIB pada tikus *long evans* hari ke-14. Keterangan: A = kelompok kontrol negatif, B = kelompok kontrol positif, C = kelompok perlakuan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel ekstrak kopi robusta memiliki efek dalam penyembuhan luka bakar derajat IIB. Efek ini dikarenakan kopi mengandung berbagai jenis komponen kimia yang dapat membantu proses penyembuhan luka seperti asam klorogenat, asam kafeat, kafein, tanin dan flavonoid. Asam klorogenat akan menetralkan ROS untuk

mencegah terjadinya peroksidasi lipid akibat stress oksidatif, sehingga mengurangi kerusakan struktur dan fungsi sel. Asam klorogenat juga dapat meningkatkan sekresi IFN- γ yang akan menstimulasi pergerakan makrofag dan meningkatkan kemampuan fagositosis sehingga mempercepat fase inflamasi pada proses penyembuhan luka (Kenisa *et al.*, 2012). Peningkatan *growth factor* seperti TGF- β juga diinduksi oleh asam klorogenat untuk mempercepat proses interkoneksi jaringan seperti angiogenesis, re-epitelisasi dan regenerasi *connective tissue* (Masruri *et al.*, 2019).

Penelitian Affonso *et al.*, (2016) menyatakan asam klorogenat bersama asam kafeat dapat menjaga integritas permukaan luka karena menghambat proses destruksi kolagen dan aktivasi kolagenase. Asam klorogenat juga memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat produksi sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α . Penurunan ekspresi TNF- α ini akan menurunkan stres oksidatif, apoptosis, dan nekrosis sel sehingga akan mempercepat proses penyembuhan luka (Ermawati, 2015).

Kandungan flavonoid yang terdapat pada kopi berupa *quercetin*, *kaempferol* dan *catechin* (Król *et al.*, 2020). Flavonoid dapat menghambat produksi asam arakhidonat dengan memblokir jalur lipooksigenase dan siklooksigenase sehingga produksi mediator inflamasi (prostaglandin, tromboksan, dan leukotrin) menurun (Panche *et al.*, 2016). Penurunan produksi mediator inflamasi ini akan mengurangi migrasi sel inflamasi ke daerah luka (Masruri *et al.*, 2019). Penelitian Gouma *et al.*, (2016), *quercetin* terbukti memiliki aktivitas penyembuhan luka bakar yang kuat pada tikus namun tidak memiliki aktivitas penyembuhan luka jangka pendek. *Kaempferol* juga terbukti dapat menurunkan ekspresi TNF- α yang berpengaruh pada penurunan stres oksidatif sel sehingga membantu penyembuhan luka (Ren *et al.*, 2019). Flavonoid lain yang juga terdapat pada kopi adalah *catechin* yang memiliki aktivitas antibakteri melawan bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* yang sering ditemukan menjadi penyebab infeksi pada luka bakar (Murdja *et al.*, 2017).

Flavonoid bersama dengan tanin akan meningkatkan produksi TGF- β yang akan menginduksi proliferasi dan migrasi fibroblas serta stimulasi sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru sehingga terjadi percepatan penyembuhan luka (Khan *et al.*, 2012). Tanin pada kopi seperti *Epigallocatechin gallate* (EGCG) dapat menghambat aktivasi faktor transkripsi NF- κ B sehingga dapat menurunkan produksi faktor-faktor inflamasi (Prakoeswa *et al.*, 2020). EGCG juga dapat mempercepat deposisi kolagen dan angiogenesis (Yuniati & Lukiswanto, 2019). *Tanic acid* dapat mempercepat proses re-epitelisasi dan pertumbuhan folikel rambut (Chen *et al.*, 2019).

Sediaan gel yang digunakan dalam penelitian ini juga dapat membantu proses penyembuhan luka karena memiliki sifat dingin sehingga dapat mengurangi rasa nyeri serta memberikan suasana lembap (Elmitra, 2017). Kontrol terhadap rasa nyeri merupakan salah satu fokus sentral untuk pemulihan pasien luka bakar, hal ini karena kontrol nyeri yang buruk dapat meningkatkan ketakutan, stres dan *anxiety*, sehingga meningkatkan hormon stres seperti glukokortikoid (Wang *et al.*, 2018). Lingkungan lembap dapat meningkatkan efisiensi migrasi sel epitel sehingga mempercepat proses re-epitelisasi luka. Suasana lembap yang terkontrol dapat mempermudah proses penyerapan terapi topikal seperti antibiotik, analgesik, dan molekul bioaktif lainnya ke daerah luka (Nuutila & Eriksson, 2021).

Gel ekstrak kopi pada penelitian ini tidak menunjukkan hasil yang lebih baik dari kelompok yang diberikan terapi *silver sulfadiazine*, hal ini disebabkan karena adanya proses pemisahan minyak dengan substrat melalui proses sentrifugasi. Penghilangan minyak ini akan menurunkan aktivitas antioksidan yang dimiliki kopi (Wagemaker *et al.*, 2012). Penghilangan minyak dipengaruhi oleh keberadaan asam lemak seperti asam palmitat, asam oleat, asam linoleat dan asam stearat serta tokoperol yang bekerja sebagai *free radical scavengers* dan penjaga kelembapan yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Chiari *et al.*, 2014; Alasmari *et al.*, 2020).

4. Kesimpulan

Gel ekstrak kopi robusta (*Coffea canephora*) terbukti dapat mempengaruhi gambaran makroskopis dan mikroskopis luka bakar derajat IIB yang ditunjukkan dengan adanya penurunan luas makroskopis ($p < 0,05$), perbaikan intensitas warna ($p < 0,05$), dan peningkatan ketebalan epitel ($p < 0,05$) sehingga gel ekstrak kopi robusta (*Coffea canephora*) bisa menjadi salah satu alternatif dressing dalam perawatan luka bakar.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE (K) dan apt. M. Amrun Hidayat, S.Si., M.Farm atas bimbingan yang diberikan selama penelitian hingga tersusunnya artikel penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Abazari, M., Ghaffari, A., Rashidzadeh, H., Badeleh, S. M., dan Maleki, Y. (2022). A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 21(1), 18-30. <https://doi.org/10.1177/1534734620924857>
- Affonso, R. C. L., Voytena, A. P. L., Fanan, S., Pitz, H., Coelho, D. S., Horstmann, A. L., Pereira, A., Uarrota, V.G., Hillmann, M.C., Varela, L.A.C., Ribeiro-Do-Valle, R.M., dan

- Maraschin, M. (2016). Phytochemical Composition, Antioxidant Activity, and the Effect of the Aqueous Extract Of Coffee (*Coffea arabica* L.) Bean Residual Press Cake on the Skin Wound Healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1923754>
- Al-Dhabi, N. A., Ponnurugan, K., dan Jeganathan, P. M. (2017). Development and Validation of Ultrasound-Assisted Solid-Liquid Extraction of Phenolic Compounds from Waste Spent Coffee Grounds. *Ultrasonics Sonochemistry*, 34, 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.05.005>
- Alasmari, K. M., Zeid, I. M. A., dan Al-Attar, A. M. (2020). Medicinal Properties of Arabica Coffee (*Coffea arabica*) Oil: An Overview. *Advancements in Life Sciences*, 8(1), 20-29.
- Amalia, F. F. (2020a). Aktivitas Antibakteri Kopi Robusta dalam Mempercepat Kejadian Penyembuhan Luka pada Ulkus Diabetikum. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako)*, 6(1), 1-6. <https://doi.org/10.22487/htj.v6i1.95>
- Amalia, R. (2020b). Analisis Penerapan Indonesia Case Based Groups (INA-CBG'S) Dalam Pelayanan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan Di Rumah Sakit Kabupaten Pelalawan. *PEKBIS*, 12(2).
- Arisanty, I. P. (2013). *Manajemen Perawatan Luka: Konsep Dasar*. Jakarta: EGC.
- Balqis, U., dan Rasmaidar, M. (2014). Gambaran Histopatologis Penyembuhan Luka Bakar Menggunakan Daun Kedondong (*Spondias dulcis* F.) dan Minyak Kelapa Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medika Veterinaria*, 8(1), 31-36.
- Chen, Y., Tian, L., Yang, F., Tong, W., Jia, R., Zou, Y., Yin, L., Li, L., He, C., Liang, X., Ye, G., Lv, C., Song, X., dan Yin, Z. (2019). Tannic Acid Accelerates Cutaneous Wound Healing in Rats Via Activation of the ERK 1/2 Signaling Pathways. *Advances in Wound Care*, 8(7), 341-354. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0853>
- Chiari, B. G., Trovatti, E., Pecoraro, É., Correa, M. A., Cicarelli, R. M. B., Ribeiro, S. J. L., dan Isaac, V. L. B. (2014). Synergistic Effect of Green Coffee Oil and Synthetic Sunscreen for Health Care Application. *Industrial Crops and Products*, 52, 389-393. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.11.011>
- Elfiah, U., dan Riasa, N. (2017). Epidemiology and Burns Referral in Secondary Burn Unit of Soebandi Hospital, in: *Makalah Diskusi Panel. Taipei: The 11th Asia Pacific Burn Congress*. Jember Regency, East Java-Indonesia.
- Elmitra, M. (2017). *Dasar-Dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid*. Yogyakarta: Deepublish.
- Ermawati, T. (2015). Potensi Gel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea robusta*) terhadap Ekspresi Tnf- α pada Tikus Periodontitis yang di Induksi *Porphyromonas Gingivalis*. *Skripsi*. Jawa Timur: Universitas Jember.
- Fadlil, P. N. I., Ermawati, T., dan Hikmah, N. (2016). Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea robusta*) Terhadap Ketebalan Epitel Gingiva Model Tikus Periodontitis yang Diinduksi *Porphyromonas gingivalis*, in: *Prosiding The 3th Dentistry Scientific Meeting of Jember*. Jember.
- Farah, A., dan Lima, J. de P. (2019). Consumption of Chlorogenic Acids through Coffee and Health Implications. *Beverages*, 5(1), 11. <https://doi.org/10.3390/beverages5010011>
- Fuadi, M. I., Elfiah, U., dan Misnawi, M. (2015). Jumlah Fibroblas pada Luka Bakar Derajat II pada Tikus dengan Pemberian Gel Ekstrak Etanol Biji Kakao dan Silver Sulfadiazine. *Pustaka Kesehatan*, 3(2), 244-248.
- Global Burden of Disease Collaborative Network (2020). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disease and Injury Burden 1990-2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
- Gouma, E., Simos, Y., Verginadis, I., Batistatou, A., Karkabounas, S., Evangelou, A., Ragos, V., dan Peschos, D. (2016). Healing Effects of Quercetin on Full Thickness Epidermal Thermal Injury in Wistar Rats. *International Journal of Phytomedicine*, 8(2), 277-281.

- Kemenkes RI. (2018). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kemenkes RI. (2019). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Luka Bakar*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kenisa, Y. P., Istiati, I., dan Wisnu, S. J. (2012). Effect of Robusta Coffee Beans Ointment on Full Thickness Wound Healing. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 45(1), 52-56. <https://doi.org/10.20473/j.djmkkg.v45.i1.p52-57>
- Khan, I., Kumar, N., Pant, I., Narra, S., dan Kondaiah, P. (2012). Activation of TGF- β Pathway by Areca Nut Constituents: A Possible Cause of Oral Submucous Fibrosis. *PloS One*, 7(12), e51806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051806>
- Król, K., Gantner, M., Tatarak, A., dan Hallmann, E. (2020). The Content of Polyphenols in Coffee Beans as Roasting, Origin and Storage Effect. *European Food Research and Technology*, 246, 33-39. <https://doi.org/10.1007/s00217-019-03388-9>
- Lee, K. C., Dretzke, J., Grover, L., Logan, A., dan Moiemmen, N. (2016). A Systematic Review of Objective Burn Scar Measurements. *Burns & Trauma*, 4. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0036-x>
- Masruri, A., Sumono, A., dan Indriana, T. (2019). Arabica Coffee (*Coffea arabica*) Fruit Skin Potential Towards the Increase of Fibroblast Cells Amount within Socket Post Tooth Extraction of Male Wistar Mouse. *Health Notions*, 3(6), 267-272.
- Musdja, M. Y., Hapsari, M. A., dan Agusta, A. (2017). Comparison of Activity and Inhibitory Mechanism between (+)-Catechin and Water Extract of Gambier (*Uncaria gambir* Roxb.) Against Some Bacteria. *Journal of PPI-UKM*, 4.
- Nuutila, K., dan Eriksson, E. (2021). Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Advances in Wound Care*, 10(12), 685-698. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1232>
- Palumpun, E. F., Wiraguna, A. A., dan Pangkahila, W. (2017). Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*) secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Fibroblas, dan Jumlah Kolagen dalam Proses Penyembuhan Luka pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *eBiomedik*, 5(1). <https://doi.org/10.35790/ebm.v5i1.15037>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., dan Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an Overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Prakoeswa, C. R. S., Oktaviyanti, R. N., Indramaya, D. M., Hendradri, E., Sawitri, S., Astari, L., Damayanti, D., dan Listiawan, M. Y. (2021). Efficacy of Topical Epigallocatechin Gallate (EGCG) 1% on the Healing of Chronic Plantar Ulcers in Leprosy. *Journal of Dermatological Treatment*, 32(8), 1026-1030.
- Ren, J., Lu, Y., Qian, Y., Chen, B., Wu, T., dan Ji, G. (2019). Recent Progress Regarding Kaempferol for the Treatment of Various Diseases. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(4), 2759-2776. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7886>
- Wagemaker, T. A. L., Fernandes, A. S., Campos, P. M., Rodrigues, L. M., dan Rijo, P. (2012). Evaluation of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Green Coffee Oil in Cosmetic Formulations. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 2(9), 207-214. <https://doi.org/10.19277/BBR.9.2.43>
- Wang, Y., Beekman, J., Hew, J., Jackson, S., Issler-Fisher, A. C., Parungao, R., Lajevardi, S. S., Li, Z., dan Maitz, P. K. (2018). Burn Injury: Challenges and Advances in Burn Wound Healing, Infection, Pain and Scarring. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 123, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.018>
- Wibawani, L., Wahyuni, E. S., dan Utami, Y. W. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Melati (*Jasminum sambac* L. Ait) secara Topikal terhadap II A pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*, 2(4), 196-206.
- Wigati, E. I., Pratiwi, E., Nissa, T. F., dan Utami, N. F. (2018). Uji Karakteristik Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora pierre*) dari Bogor, Bandung

- dan Garut dengan metode DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 59-66.
- Yeng, N. K., Shaari, R., Nordin, M. L., dan Sabri, J. (2019). Investigation of Wound Healing Effect of *Acalypha Indica* Extract in Sprague Dawley Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(4), 1857-1865. <http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1816>
- Yuniati, W. M., dan Lukiswanto, B. S. (2019). Potensi Salep *Epigallocatechin gallate* terhadap Proses Kesembuhan Luka Bakar Derajat II pada Kulit Tikus Putih. *Jurnal Veteriner Maret*, 1(1), 1-7. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2019.20.1.1>
- Yuwono, H. S. (2014). The New Paradigm of Wound Management using Coffee Powder. *Global Journal of Surgery*, 2(2), 25-29.



© 2023 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 Potensi Interaksi Obat Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara

Sunandar Ihsan^{1*}, Sabarudin¹, Wa Ode Asriani¹ dan Andi Nurwati²

¹Bagian Farmakologi-Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Jl. H.E.A Mokodompit, Anduonuhu, Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia, 93232.

²Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara, Jl. Dr. Sutomo No.29, Tobuuhu, Kec. Puuwatu, Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia, 93112.

*email korespondensi: sunandarihsan@uho.ac.id

Diterima 10 Februari 2023, Disetujui 25 Juli 2023, Dipublikasi 28 Juli 2023

Abstrak: Terapi kombinasi antipsikotik digunakan pada pasien skizofrenia untuk meningkatkan efikasi namun berpotensi untuk terjadinya masalah terkait terapi obat akibat dari interaksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi terjadinya interaksi obat antipsikotik dan hubungannya dengan karakteristik pasien skizofrenia. Penelitian potong lintang dan deskriptif analitik ini menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien rawat inap tahun 2021 di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara. Hasil penelitian menunjukkan potensi interaksi terjadi pada 92% pasien dengan tingkat interaksi mayor 54%, moderate 30% dan minor 16%. Potensi interaksi secara farmakodinamik mendominasi dengan 84% dibanding interaksi secara farmakokinetik hanya 16%. Sebagian besar antipsikotik yang digunakan adalah risperidon 33,5%, lalu klorpromazin 23,7% dan haloperidol 20,4%. Kombinasi antipsikotik yang terbesar adalah dua kombinasi yaitu risperidon dan klorpromazin (34,09%) lalu tiga kombinasi yaitu haloperidol, klorpromazin dan risperidon (20,45%). Analisis fisher menunjukkan hubungan signifikan antara jumlah obat dengan potensi interaksi dengan nilai $p = 0,039$ namun tidak berhubungan dengan umur, jenis kelamin dan penyakit penyerta ($p > 0,05$). Potensi interaksi berhubungan dengan jumlah obat yang diterima dan perlu diperhatikan karena berpotensi menyebabkan efek samping serius seperti sindrom ekstrapiramidal, sindrom neuroleptic malignan dan peningkatan interval QTC yang dapat mempengaruhi outcome pasien.

Kata kunci: Antipsikotik; interaksi obat; rawat inap; Rumah Sakit Jiwa; skizofrenia

Abstract. Analysis of Potential Antipsychotic Drug Interaction in Schizophrenic Patient at a Mental Health Hospital in Southeast Sulawesi Province. Antipsychotic combination therapy is used in schizophrenic patients to increase efficacy but might lead to potential drug interactions and adverse effect. This study aimed to determine and identify factors associated with the potential drug interaction of antipsychotics in schizophrenic patients. This cross-sectional and descriptive analytics study was conducted on schizophrenic patient using secondary data from the medical records of inpatients in 2021 from the Mental Hospital of Southeast Sulawesi Province. The results showed that drug interaction potential occurred in 92% of patients with a major interaction rate of 54%, moderate 30% and minor 16%. Potential pharmacodynamic interactions dominate with 84% compared to 16% for pharmacokinetic interactions. Most of the antipsychotics used were 33.5% risperidon, then 23.7% chlorpromazine, and 20.4% haloperidol. The most common combinations were two combinations, namely risperidon and clozapine (34.09%), and three combinations, namely haloperidol, chlorpromazine, and risperidon (20.45%). Fisher's analysis showed a significant relationship between the number of drugs and potential interactions with a p -value of 0.039 but not related to age, sex and co-morbidities ($p > 0.05$). Potential interactions were related to the number of drugs received and need to be considered because they cause serious side effects

such as extrapyramidal syndrome, malignant neuroleptic syndrome and increased QTC interval which can affect patient outcomes.

Keywords: Antipsychotic; drug interaction; inpatient; mental health hospital; schizophrenia

1. Pendahuluan

Skizofrenia adalah penyakit gangguan mental yang ditandai dengan delusi dan halusinasi serta emosi tak wajar. Laporan dari *Global Burden of Disease* tahun 2017 yang dikutip oleh (He *et al.*, 2021) menyebutkan bahwa prevalensi skizofrenia didunia adalah 1% (0,3%-0,7%) atau 19,78 juta jiwa meningkat 62,74% dari tahun 1990. Laporan dari *World Health Organization* pada awal tahun 2022 menyatakan bahwa terdapat 24 juta orang atau 1 dari 300 (0,32%) yang menderita skizofrenia (World Health Organization, 2022) Studi metaanalisis terkait Studi meta analisis terkait prevalensi skizofrenia dari 188 studi di 46 negara ditemukan sekitar 4 dari 1000 populasi manusia berisiko terkena skizofrenia, angka ini lebih tinggi pada negara-negara kategori maju dibanding negara berkembang dimana jika di asia lebih banyak di Asia Timur dan Asia Selatan (Charlson *et al.*, 2018). Satu koma enam juta penduduk Indonesia ditemukan mengidap skizofrenia atau 6,7 dari 1000 penduduk dimana Sulawesi tenggara ada 5,6 orang untuk setiap 1000 penduduk (RISKESDAS, 2018).

Klasifikasi gejala skizofrenia dibagi menjadi gejala positif dan gejala negatif serta yang terkait dengan fungsi kognitif. Gejala positif terkait dengan efek psikosis yaitu delusi dan halusinasi serta efek disorganisasi seperti agitasi dan ketidakteraturan pembicaraan. Gejala negatif ditandai dengan retardasi psikomotor, anti sosial, efek datar, kehilangan inisiatif dan kehilangan fungsi eksekutif dan alogia (Kelly *et al.*, 2016). Status klinik yang berubah dari gejala positif dan negatif dapat dilihat dari perubahan fungsional dan sosial pasien yaitu ukuran efektifitas terapi skizofrenia yang menjadi tujuan dari terapi skizofrenia (Chisholm-Burns *et al.*, 2016).

Terapi yang dipilih pada pasien skizofrenia tersebut didasarkan atas gejala pasien, faktor risiko dan faktor obat yaitu efek samping, farmakokinetik-toksisitas dan interaksi obat yang menjadi pertimbangan pemilihan obat selain faktor ekonomi (Remington *et al.*, 2017). Terapi kombinasi yang digunakan berisiko pada kejadian *Drug Related Problems* (DRP) yang disebabkan interaksi obat sehingga menimbulkan *Adverse Drug Reaction* (ADR). Studi di Jepang menemukan polifarmasi antipsikotik yang mengancam jiwa lebih tinggi dibanding antipsikotik yang non polifarmasi yaitu 5,8% dibanding 1,8% (Ayani *et al.*, 2021). Kejadian DRP akibat interaksi obat dilaporkan terjadi di Thailand dimana 50% obat yang tidak dibutuhkan dalam penanganan akibat efek samping ekstrapiramidal serta kombinasi injeksi aksi panjang dan oral antipsikotik (Suansanae & Sathienluckana, 2016). Mortalitas meningkat 2,46 kali dengan penggunaan kombinasi antipsikotik meskipun hubungan kematian antara

penggunaan monoterapi dan kombinasi hanya 1,48 kali namun penggunaan kombinasi perlu dihindari untuk mengurangi kejadian yang tidak diinginkan dari adanya interaksi obat tersebut (Yasui-Furukori & Shimoda, 2020).

DRP berpotensi besar pada penggunaan dua antipsikotik secara bersamaan atau lebih termasuk kombinasi dengan antidepresan, ansiolitik, atau hipnotik dengan *single* antipsikotik yang didefinisikan sebagai polifarmasi (Lin, 2021). Polifarmasi ini berpotensi meningkatkan efek samping akibat interaksi obat yang berefek buruk pada kualitas hidup pasien sehingga penggunaan monoterapi lebih dipilih (Tandon *et al.*, 2020). Antipsikotik tunggal yang digunakan juga tidak luput dari efek samping seperti laporan penggunaan klorazepin pada kondisi akut yang terbukti meningkatkan kadar prolaktin sehingga menjadi risiko gangguan menstruasi pada pasien perempuan (Huhn *et al.*, 2019). Penelitian Doménech-Matamoros (2020). mendapatkan kejadian sindrom metabolik yang terbukti terjadi dari penggunaan antipsikotik atipikal baik tunggal maupun kombinasi Efikasi antipsikotik yang sering dikombinasikan dengan obat lain, namun penggunaan kombinasi antipsikotik termasuk penggunaan bersama obat lainnya ini berpotensi besar untuk terjadinya interaksi obat yang dapat menurunkan efikasi obat dan meningkatkan kejadian efek samping obat yang tidak diinginkan sehingga berakibat buruk pada kondisi pasien. Evaluasi kejadian interaksi obat perlu dilakukan khususnya di RSJ Prov Sultra karena penelitian sejenis belum pernah dilakukan untuk meminimalkan kejadian yang tidak diinginkan terkait terapi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian *Drug Related Problems* yaitu potensi interaksi obat dari penggunaan kombinasi antipsikotik maupun dengan obat lain.

2. Bahan dan Metode

2.1. Rancangan penelitian

Penelitian ini adalah studi potong lintang dimana data disajikan secara deskriptif. Data diambil secara retrospektif dari rekam medik pasien skizofrenia di rawat inap Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020.

2.2. Kriteria pasien

2.2.1. Kriteria inklusi penelitian

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu (a) pasien rawat inap yang terdiagnosa skizofrenia umur 17-60 tahun dan mendapatkan terapi obat, (b) pasien dengan data rekam medis lengkap (nama pasien jenis kelamin, usia (tahun), pekerjaan, status pernikahan, diagnosis, tanda-tanda vital, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, hasil laboratorium, dan regimen terapi), (c) kriteria obat yang digunakan adalah obat-obat yang digunakan pasien skizofrenia yang terdapat dalam rekam medik.

2.2.2. Kriteria eksklusi penelitian

Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien yang dinyatakan meninggal dan pasien dengan pulang paksa.

2.3. Populasi dan sampel

Populasi adalah seluruh pasien yang didiagnosis skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020. Sampel diambil secara purposif berdasarkan kriteria. Hasil perhitungan rumus besar sampel dari Lemeshow didapatkan 88 orang sampel dari populasi 960 pasien dengan derajat koefisien konfidensi 95% dan proporsi 0,5 (Ogston *et al.*, 1991).

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot P \cdot Q}{d^2 (N - 1) + Z^2 \cdot P \cdot Q}$$

$$n = \frac{960 \times (1,96)^2 \times (0,5) \times (1 - 0,5)}{(0,1)^2 \times (960 - 1) + (1,96)^2 \times (0,5) \times (1 - 0,5)}$$

Persamaan 1. Rumus perhitungan sampel Lemeshow yang diambil secara purposif di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020 (Lemeshow *et al.*, 1997).

2.4. Pengumpulan dan analisis data

Data pasien tahun 2020 diambil di bagian rekam medik Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara yang meliputi data pasien dan data pengobatan. Data pasien terdiri dari jenis kelamin, umur, pekerjaan, tingkat pendidikan dan status pernikahan, tipe skizofrenia serta penyakit penyerta. Data pengobatan terdiri dari jenis dan golongan obat, rute dan bentuk sediaan obat, jenis obat kombinasi termasuk penggunaan obat selain antipsikotik.

2.5. Identifikasi potensi interaksi antar obat dan analisis hubungan antar variabel

Identifikasi kejadian interaksi antar obat menggunakan *software drug interaction checker* dari WebMD dan *medscape online* serta *stockley drug interactions*. Interaksi obat diklasifikasi menjadi beberapa kategori. Kategori “*mayor*” jika mengancam kehidupan/nyawa pasien atau membutuhkan terapi tambahan untuk meminimalkan atau mencegah efek samping serius. Kategori “*moderate*” jika interaksi dapat menyebabkan gangguan langsung pada pasien dimana kemungkinan besar terjadinya efek tersebut yang membutuhkan perubahan regimen terapi. Kategori “*minor*” jika interaksi menyebabkan efek klinik yang tidak signifikan yang dapat dimasukkan dalam kategori efek samping dimana tidak memerlukan perubahan terapi.

Penggolongan jenis interaksi “farmakodinamik” adalah jika hasil interaksi menunjukkan perubahan pada efek obat baik efek terapi maupun efek samping. Interaksi “farmakokinetika” mengakibatkan perubahan kadar obat pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi yang termanifestasi dalam perubahan efek. Hubungan kejadian interaksi dengan berbagai variabel pasien digunakan analisis komparatif kategorik tidak berpasangan yaitu uji *fisher* sebagai alternatif uji *chi-square* yang menyatakan adanya hubungan jika nilai $p < 0,05$.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Karakteristik subyek penelitian

Jumlah pasien seperti pada Tabel 1 menunjukkan sebagian besar pasien adalah laki-laki 80% dengan kebanyakan terjadi pada tingkat usia muda yaitu antara 25-33 tahun (48,9%). Data pada penelitian ini juga ditemukan oleh He *et al.*, (2020) bahwa insidensi skizofrenia terjadi di usia muda 20-29 tahun dan 25-33 tahun dimana tahun yang hilang akibat kematian dini dan penyakit atau DALYS juga ada di umur 30-34 dan 35-39 tahun. Tingkat pendidikan pasien sebagian besar adalah SMA (47,7%) dan tidak bekerja (37%) namun yang berwiraswasta juga cukup tinggi (28,9%). Dari status pernikahan sebagian besar belum menikah (59%) disusul yang sudah menikah (33%). Data epidemiologi global menemukan hal yang mirip bahwa pasien skizofrenia umumnya tidak bekerja dan tunawisma dan hidup dalam kemiskinan dengan tidak mampu merawat diri sendiri, menjadi hal yang menyebabkan skizofrenia banyak terjadi di usia muda dan belum menikah (Charlson *et al.*, 2018).

Tabel 1. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, pekerjaan dan status pernikahan. Sumber: Data diolah dari instalasi rekam medik Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara (2020).

Karakteristik Pasien	Klasifikasi	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	71	80,7
	Perempuan	17	19,3
Usia	17-24 tahun	20	22,7
	25-33 tahun	43	48,9
	34-42 tahun	18	20,4
	43-51 tahun	5	5,7
	52-60 tahun	2	2,3
Tingkat Pendidikan	SD	12	13,6
	SMP	19	21,6
	SMA	42	47,7
	SMK	4	4,5
	D3	2	2,3
	D4	1	1,1
	S1	8	9,2
Pekerjaan	Tidak bekerja	33	37,5
	Petani	11	12,5
	Nelayan	3	3,4
	Pedagang	2	2,3
	Pelajar	1	1,1
	PNS	4	4,5
	IRT	9	10,3
	Wiraswasta	25	28,4
Status Pernikahan	Kawin	29	32,9
	Belum kawin	52	59,1
	Janda	2	2,3
	Duda	5	5,7
Total		88	100

Tabel 2. Distribusi jenis dan penggolongan obat pada pasien skizofrenia rawat inap Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020. Keterangan: p.o = per oral, i.v = intravena.

Golongan Obat	Jenis Obat	Dosis (mg) / rute	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Benzodiapin	Diazepam	10/p.o; 2/i.v	5	2,3
Butirofenom	Haloperidol	1,5/p.p; 5/i.v	44	20,4
(Antipsikotik I)				
Phenothiazin	Klorpromazin	50; 100/p.o	51	23,7
(Antipsikotik I)				
Fenotiazin	Trifluoperazin	20/p.o	3	1,4
(Antipsikotik I)				
Dibenzodiazepin	Klozapin	25/p.o	30	14
(Antipsikotik II)				
Benzisoksazol	Risperidon	2/p.o	72	33,5
(Antipsikotik II)				
Antikolinergik	Triheksifenidil	2,5/p.o	10	4,7
Total			215	100

Tabel 3. Distribusi penggunaan obat antipsikotik di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara tahun 2020. Sumber: Data diolah dari instalasi rekam medik PSJ Prov. Sulawesi Tenggara (2020). Keterangan: HLP = Haloperidol, CPZ = Klorpromazin, RSP = Risperidon, TFP = Trifluoperazin, DZ = Diazepam, dan Inj = Injeksi.

Kelompok Terapi	Nama Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Tunggal	RSP	7	8
Kombinasi	RSP + Klozapin	31	35,3
	RSP + CPZ	15	17
	CPZ + HLP + Triheksifenidil	5	5,7
	DZ + Triheksifenidil + CPZ	1	1,1
	(Inj HLP + HLP) + CPZ	3	3,4
	Inj HLP + CPZ + TFP	3	3,4
	Inj HLP + RSP + CPZ	17	19,3
	(Inj HLP + HLP) + RSP + CPZ	2	2,3
	(Inj HLP + HLP) CPZ + Triheksifenidil	4	4,5
	Total	88	100

Profil penggunaan obat pada Tabel 2, golongan obat yang paling banyak diresepkan pada 88 pasien adalah benzisoksazol yaitu antipsikotik generasi 2 risperidon (33,5%) dan di ikuti oleh fenotiazin yaitu klorpromazin (22,7%) antipsikotik generasi 1 serta butirofenon yaitu haloperidol (20,4%), sebagian besar obat yang diberikan pada pasien adalah kombinasi (92%) dan hanya 8% penggunaan tunggal seperti ditunjukkan pada Tabel 3. Kombinasi 3 macam obat adalah yang paling banyak yaitu 73,4% dan sisanya (18,7%) kombinasi 2 obat. Jenis kombinasi yang paling banyak pada tabel 3 adalah adalah risperidon dan klozapin lalu 3 kombinasi yaitu klorpromazin, risperidon dan haloperidol. Kombinasi yang paling sedikit hanya satu yaitu diazepam, triheksifenidil dan haloperidol. Penggunaan obat antipsikotik kombinasi ini termasuk kategori polifarmasi yang didefinisikan sebagai penggunaan 2 obat atau lebih antipsikotik secara bersamaan (Kasteridis *et al.*, 2019) yang berpotensi besar tidak rasional akibat potensi interaksi yang dapat menyebabkan adverse event sehingga termasuk karegori

Drug Related Problems (DRP). Penggunaan antipsikotik polifarmasi di Asia yaitu China dan Jepang ditemukan tinggi yaitu 12,7% dan 19,9% (Qiu *et al.*, 2018). Penggunaan polifarmasi ini akan berpotensi besar untuk terjadinya interaksi obat yang dapat menyebabkan tingginya mortalitas dan morbiditas pada pasien (Edinoff *et al.*, 2022).

Tabel 4. Jenis kombinasi dengan potensi interaksi melalui mekanisme farmakodinamik dan berdasarkan tingkat keparahan obat antipsikotik di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2020. Sumber: Data diolah dari instalasi rekam medik Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara (2020). Keterangan: NMS = *Neuroleptic Malignant Syndrome*; QTC = *QT corrected*.

Obat A	Obat B	Tingkat Keparahan	Frekuensi (n)	Potensi Wujud Interaksi
Risperidon	Haloperidol	Mayor	19	1. Meningkatkan efek antidopaminergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan NMS 2. Perpanjangan interval QTC 3. Meningkatkan efek sedasi
	Klozapin		31	1. Meningkatkan efek sedasi 2. Perpanjangan interval QTC 3. Meningkatkan efek antikolinergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan neuroleptic malignant syndrome
Haloperidol	Klorpromazin		34	1. Peningkatan interval QTC 2. Keduanya meningkatkan efek antidopaminergik termasuk simtom ekstrapiramidal dan NMS 3. Keduanya meningkatkan efek sedasi
	Trifluoperazin		3	Peningkatan interval QTC
Klorpromazin	Trifluoperazin		3	Peningkatan interval QTC
	Triheksifenidil		10	Peningkatan efek triheksifenidil
Risperidon	Klorpromazin	Moderate	34	1. Meningkatkan efek sedasi 2. Perpanjangan interval QTC 3. Meningkatkan efek antikolinergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan NMS
Haloperidol	Trifluoperazin		3	1. Meningkatkan efek sedasi 2. Meningkatkan efek antikolinergik termasuk sindrom ekstrapiramidal dan neuroleptic malignant syndrome
	Triheksifenidil		9	Meningkatkan efek THP, potensi efek aditif antiklonergik
Klorpromazin	Triheksifenidil		10	1. Peningkatan efek THP, potensi meningkat efek antikolinergik 2. Menurunkan efek klorpromazin dengan antagonisme
	Diazepam		1	Meningkatkan efek sedasi
Total			157	

Penelitian Jayaram *et al.*, (2006) ditemukan bahwa penggunaan risperidon adalah yang paling banyak digunakan baik pada dua kombinasi maupun tiga kombinasi. Risperidon mengatasi gejala positif dan negatif namun risperidon memiliki tingkat kejadian efek samping 75% dimana 20% adalah efek antikolinergik dan pada penelitian (Komossa *et al.*, 2011) menyatakan bahwa dibanding antipsikotik lain risperidon lebih menonjol pada efek samping sindrom ekstrapiramidal. Efek samping risperidon berhubungan dengan dosis, dimana dosis 100 mg lebih banyak kejadian efek samping dibanding dosis 75 mg, dengan efek samping yang sering muncul adalah sakit kepala, hiperprolaktinemia peningkatan berat badan dan insomnia meski secara umum aman dan efektif (Filts *et al.*, 2022). Penggunaan risperidon perlu dilakukan monitoring efek samping obat terutama jika dikombinasikan dengan antipsikotik lain.

Antikolinergik dalam penelitian ini digunakan untuk tujuan mengatasi efek samping ekstrapiramidal. Antipsikotik dapat menginduksi sindrom ekstrapiramidal, namun dalam beberapa penelitian ditemukan penggunaan antikolinergik justru dapat memperburuk efek samping antikolinergik dari antipsikotik yang digunakan (Pereira & Albert, 2017). Penelitian ini antikolinergik triheksifenidil dikombinasikan dengan klorpromazin dan haloperidol. Potensi interaksi dari dua jenis kombinasi adalah kategori *moderate*, penggunaan dua macam kombinasi tersebut dapat meningkatkan efek samping ekstrapiramidal sehingga perlu dimonitoring efek samping obatnya. Studi di China menemukan kombinasi risperidon dengan aripiprazol dan antikolinergik memiliki waktu rerata penghentian terapi lebih banyak atau *time to discontinuation* (TTD 7 bulan) dan *time discontinuation rate* (TDR 6,8 bulan) dibanding antipsikotik lain selama pengamatan 3 tahun (Zhang *et al.*, 2022). TTD dan TRD yang tinggi ini berhubungan dengan rendahnya efektivitas.

3.2. Interaksi obat antipsikotik

Tingkat keparahan pada Tabel 4 dan Tabel 5, interaksi banyak berpotensi terjadi dalam kategori *mayor* yaitu 43,30% dan di susul dengan kategori *minor* 32,03% lalu *moderate* 24,67%. Potensi interaksi secara keseluruhan melalui mekanisme farmakokinetika terjadi di kategori minor, sedangkan melalui mekanisme farmakodinamik sebagian besar pada kategori mayor (63,70%) dan sisanya kategori moderate 36,30%. Interaksi kategori *mayor* ini memberikan efek sindrom ekstrapiramidal dan sindrom neuroleptik malignan (SNM), peningkatan efek sedasi dan perpanjangan interval QTC, hal ini memerlukan pertimbangan pemberian obatnya dan monitoring karena dapat membahayakan jiwa pasien terutama SNM yang ditandai dengan kekakuan otot, demam bahkan perubahan status mental akibat terblokirnya reseptor dopamin (Jia *et al.*, 2022). Faktor risiko SNM lebih sering terjadi pada laki-laki dengan kondisi bingung, dehidrasi dan delirium, polifarmasi antipsikotik, peningkatan dosis antipsikotik dan kombinasi dengan aripiprazol (Sarkar & Gupta, 2017). Penelitian lain juga

menemukan kategori mayor yang terbanyak dengan jenis antipsikotik risperidon (Sunny *et al.*, 2022). Klorpromazin juga menyebabkan SNM yang ditandai dengan takikardi, takipnea, diaphoresis karena mekanismenya yang aktif terhadap reseptor muskarinik dan adrenergik sehingga data laboratorium yang perlu diperiksa adalah peningkatan kadar kreatinin kinase (CK) dan leukositosis (Belvederi *et al.*, 2015). Efek sindrom ekstrapiramidal (EPS) yang ditandai dengan tremor, bradykinesia, kekakuan otot, disforia dan apatis serta gangguan kognitif berhubungan dengan penggunaan risperidon termasuk olanzapin yang linier dengan peningkatan dosis selain haloperidol (Musco *et al.*, 2019).

Tabel 5. Jenis kombinasi obat dengan potensi interaksi melalui mekanisme farmakokinetika dan tingkat keparahan anti psikotik di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2020. Keterangan: CYP2D6 = enzim sitokrom 2D6.

Jenis Kombinasi		Tingkat Keparahan	Frekuensi (n)	Potensi Wujud Interaksi
Haloperidol	Klorpromazin	Minor	44	Meningkatkan kadar klorpromazin melalui metabolisme enzim CYP2D6 fase metabolisme
	Risperidon		17	Meningkatkan kadar risperidon melalui metabolisme enzim CYP2D6 fase metabolisme
	Trifluoperazin		3	Meningkatkan kadar trifluoperazin melalui metabolisme enzim CYP2D6 fase metabolisme
Triheksifenidil	klorpromazin	Minor	10	Menurunkan kadar klorpromazin (tidak pasti)
Total			74	

Penelitian ini ditemukan haloperidol yaitu antipsikotik tipikal atau generasi pertama yang juga terbanyak digunakan. Haloperidol dikombinasikan dengan sesama antipsikotik tipikal yaitu klorpromazin dan risperidon yaitu antipsikotik atipikal atau generasi 2. Efek potensi interaksi haloperidol sebagian besar kategori mayor yang berhubungan dengan perpanjangan interval QTC. Efek interaksi ini perlu dimonitoring karena perpanjangan QTC menyebabkan risiko tinggi kematian mendadak dari penyakit jantung terutama jika diberikan secara intravena (Edinoff *et al.*, 2022), hal ini perlu perhatian klinisi karena dalam penelitian ini sebagian besar haloperidol digunakan secara injeksi dan juga kombinasi dengan risperidon yang sama-sama berefek pada perpanjangan interval QTC jantung, namun penelitian terbaru menemukan gangguan jantung lebih tepat dengan melihat penurunan kapasitas deselerasi (DC) denyut jantung (*Heart Rate (HR)*) dibanding pelebaran QT pada pasien skizofrenia yang menggunakan antipsikotik meski penurunan DC tidak berhubungan dengan dosis pada klorpromazin dan klorpromazin (Okayasu *et al.*, 2023).

3.3. Hubungan interaksi dengan karakteristik pasien

Hubungan interaksi dengan berbagai variabel karakteristik pasien di gunakan uji *chi-square* namun tidak memenuhi syarat karena sel yang nilai *expected*-nya kurang dari 5 ada 50% sehingga digunakan uji alternatifnya yaitu uji *fisher*. Hasil uji *fisher* dapat dilihat pada Tabel 6 yang menunjukkan jumlah obat yang diterima pasien berhubungan dengan potensi terjadinya interaksi dengan nilai p 0,039. Penelitian ini ditemukan potensi interaksi yang terjadi pada kombinasi 2 obat lebih banyak (56,8%) dibanding kombinasi 3 obat (43,2%), namun itu karena jumlah penggunaan dua kombinasi yang lebih banyak dibanding tiga kombinasi. Penggunaan yang polifarmasi pada pasien skizofrenia tetap perlu diperhatikan karena akan berpotensi menyebabkan kejadian efek samping baik NMS maupun EPS (Edinoff *et al.*, 2022; Musco *et al.*, 2019). Hubungan interaksi dengan penyakit penyerta tidak ditemukan keterkaitan signifikan dengan nilai p 1,0 yang sama seperti faktor kelompok umur dan jenis kelamin ($p > 0,05$). Pasien dengan penyakit penyerta lebih banyak berpotensi untuk terjadi interaksi (88,9%) dibanding yang tidak memiliki penyakit penyerta (11,1%). Kelompok umur, kejadian interaksi lebih banyak terjadi pada umur <40 tahun (90%) dibanding >40 tahun (10%) meski potensi tidak terjadi interaksi lebih banyak di kelompok umur <40 tahun. Kelompok jenis kelamin dapat dilihat bahwa laki-laki lebih banyak mengalami kejadian potensi interaksi (77,8%) dibanding perempuan (22,2%) termasuk potensi untuk tidak terjadinya interaksi. Kejadian interaksi yang lebih besar pada laki-laki dibanding perempuan dalam penelitian ini dikarenakan jumlah penderita yang lebih banyak pada laki-laki, sama seperti yang dilaporkan He *et al.*, (2021) dimana penderita skizofrenia pada laki-laki 6,51 juta (95% UI = 4.86 sampai 8.02 juta) dan perempuan hanya 6,14 juta jiwa (95% UI = 4.61 sampai 7.54 juta), hal ini juga juga menyebabkan jumlah insidensi tahun yang hilang karena kematian dini, dan penyakit atau DALYs juga lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan meskipun sama di umur diatas 75 tahun (He *et al.*, 2021). Penelitian Musco *et al.*, (2019) terdapat hubungan positif antara umur dengan efek samping EPS khususnya tardive dyskinesia namun berhubungan negatif dengan aktsia dan distonia.

Polifarmasi antipsikotik akan mengganggu *outcome* klinis yang diharapkan pada pasien terutama potensi interaksi itu kategori *mayor* dan ini perlu diperhatikan terutama pada pasien skizofrenia yang lebih banyak menggunakan kombinasi obat. Farmasis berperan lebih banyak untuk mencegah DRP potensial yang dapat menyebabkan *adverse drug reactions*/ADRs dengan komunikasi yang baik dengan dokter pemberi resep, hal ini penting karena pencegahan DRP dari potensi interaksi ini selain untuk mencapai *outcome* klinis yang diharapkan juga akan memperbaiki kualitas hidup pasien. Monitoring terapi terutama monitoring efek samping perlu

dilakukan secara berkala untuk mengurangi dampak dari ADRs, karena laporan dari beberapa rumah sakit di Surabaya, apoteker yang melaporkan ADR masih kurang (Musdar T.A, dkk 2021). Selain itu keterlibatan apoteker secara interpersonal dapat meningkatkan pelaporan ADRs melalui komunikasi yang baik dengan pasien (Amalia *et al.*, 2022). Keterbatasan penelitian ini ada pada sumber data yang digunakan adalah data sekunder dari rekam medis serta penilaian wujud interaksi secara teoritis. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan secara langsung berupa monitoring efek samping sebagai wujud interaksi untuk memberi gambaran yang lengkap dan faktual akibat dari interaksi obat.

Tabel 6. Analisis *fisher* hubungan interaksi dengan berbagai factor sesuai dengan karakteristik pasien. Keterangan: (*) = signifikan ($p < 0,05$).

Faktor	Klasifikasi	Potensi Interaksi		Nilai p
		Ya	Tidak	
Jenis Kelamin	Laki-laki	63	7	0,337
	Perempuan	18	0	
Kelompok umur	<40	73	6	0,543
	>40	8	1	
Penyakit penyerta	Dengan penyerta	72	7	1,0
	Tanpa penyerta	9	0	
Jumlah obat	≤ 2	46	7	0,039*
	≥ 3	35	0	

4. Kesimpulan

Pasien dengan total 88 peresepan terdapat potensi interaksi obat sebanyak 92%. Sebagian besar memiliki signifikansi mayor (54%) pada fase farmakodinamik (84%). Kombinasi antipsikotik yang paling banyak digunakan adalah risperidon dan klopazepam (34,09%) lalu haloperidol, klorpromazin dan risperidon (20,45%). Terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah obat yang diterima dengan kejadian interaksi ($p = 0,039$).

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada seluruh staf rekam medis dan bagian Diklat Rumah Sakit Jiwa Provinsi Sulawesi Tenggara atas kerjasamanya dalam proses pengambilan data dan terlaksananya penelitian ini.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Amalia, M.A., Pribadi, P., dan Hapsari, W.S. (2022). Empirical Test of Pharmacy Staff-Patient Relationship Quality Model in Public Health Center: Structural Equation Modeling-Partial Least Square Approach. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(02), 122-131. DOI: 10.20961/jpscr.v7i2.52010
- Ayani, N., Morimoto, T., Sakuma, M., Kikuchi, T., Watanabe, K., dan Narumoto, J. (2021). Antipsychotic Polypharmacy Is Associated with Adverse Drug Events in Psychiatric Inpatients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(4), 397-402.
- Belvederi, M. M., Guaglianone, A., Bugliani, M., Calcagno, P., Respino, M., Serafini, G.,

- Innamorati, M., Pompili, M., dan Amore, M. (2015). Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. *Drugs in R&D*, 15(1), 45–62. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0078-0>
- Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., dan Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- Chisholm-Burns, M. A., Schwinghammer, T. L., Wells, B. G., Malone, P. M., Kolesar, J. M., dan DiPiro, J. T. (2016). *Pharmacotherapy Principles & Practice (4th ed.)*. McGraw-Hill Education.
- Doménech-Matamoros, P. (2020). Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 22(2), 80–86.
- Edinoff, A. N., Ellis, E. D., Nussdorf, L. M., Hill, T. W., Cornett, E. M., Kaye, A. M., dan Kaye, A. D. (2022). Antipsychotic Polypharmacy-Related Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Comprehensive Review. *Neurology International*, 14(1), 294–309.
- Filts, Y., Litman, R. E., Martínez, J., Anta, L., Naber, D., dan Correll, C. U. (2022). Long-Term Efficacy and Safety of Once-Monthly Risperidon ISM® in The Treatment of Schizophrenia: Results from a 12-Month Open-Label Extension Study. *Schizophrenia Research*, 239, 83–91. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2021.11.030>
- He, H., Liu, Q., Li, N., Guo, L., Gao, F., Bai, L., Gao, F., dan Lyu, J. (2021). Trends in The Incidence and DALYs of Schizophrenia at the Global, Regional and National Levels: Results from The Global Burden of Disease Study 2017 – CORRIGENDUM. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 30, e30.
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., dan Leucht, S. (2019). Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for The Acute Treatment of Adults with Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet*, 394(10202).
- Jayaram, M. B., Hosalli, P., dan Stroup, T. S. (2006). Risperidon Versus Olanzapine for Schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005237.pub2>
- Jia, N., Li, Z., Li, X., Jin, M., Liu, Y., Cui, X., Hu, G., Liu, Y., He, Y., dan Yu, Q. (2022). Long-Term Effects of Antipsychotics on Mortality in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 44(6), 664–673. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2021-2306>
- Kasteridis, P., Ride, J., Gutacker, N., Aylott, L., Dare, C., Doran, T., Gilbody, S., Goddard, M., Gravelle, H., Kendrick, T., Mason, A., Rice, N., Siddiqi, N., Williams, R., dan Jacobs, R. (2019). Association Between Antipsychotic Polypharmacy and Outcomes for People With Serious Mental Illness in England. *Psychiatric Services*, 70(8), 650–656. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800504>
- Kelly, D. L., Rowland, L. M., Patchan, K. M., Sullivan, K., Earl, A., Raley, H., Liu, F., Feldman, S., dan McMahon, R. P. (2016). Schizophrenia Clinical Symptom Differences in Women vs. Men with and without a History of Childhood Physical Abuse. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/S13034-016-0092-9>
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., dan Leucht, S. (2011). Risperidon Versus Other Atypical Antipsychotics for Schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006626.pub2>
- Lemeshow S., Klar J., Lwanga SK., dan Hosmer DW., (1997). *Adequacy Of Sample Size In Health Studie*, diterjemahkan oleh Pramono D., Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan, Yogyakarta: Gadjah Mada University Press
- Lin, S. K. (2021). Antipsychotic Polypharmacy: A Dirty Little Secret or A Fashion? In

- International Journal of Neuropsychopharmacology, 23(2),125-131.
- Musco, S., Ruekert, L., Myers, J., Anderson, D., Welling, M., dan Cunningham, E. A. (2019). Characteristics of Patients Experiencing Extrapyramidal Symptoms or Other Movement Disorders Related to Dopamine Receptor Blocking Agent Therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(4), 336–343. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001061>
- Musdar, T.A., Nadhafi, M.T., Lestiono, Lichijati, Athiyah U., dan Nita Y. (2021). Faktor yang Mempengaruhi Praktik Pelaporan *Adverse Drug Reactions* (ADRs) oleh Apoteker di Beberapa Rumah Sakit di Surabaya. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(02), 96-110. DOI: 10.20961/jpscr.v6i2.49794
- Ogston, S. A., Lemeshow, S., Hosmer, D. W., Klar, J., dan Lwanga, S. K. (1991). Adequacy of Sample Size in Health Studies. *Biometrics*, 47(1). <https://doi.org/10.2307/2532527>
- Okayasu, H., Shinozaki, T., Takano, Y., Sugawara, N., Fujii, K., Yasui-Furukouri, N., Ozeki, Y., dan Shimoda, K. (2023). Effect of Antipsychotic Use by Patients with Schizophrenia on Deceleration Capacity and its Relation to The Corrected QT Interval. *General Hospital Psychiatry*, 81, 15-21. <https://doi.org/10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2023.01.005>
- Pereira, S. R., dan Albert, M. (2017). Anticholinergic Discontinuation for Antipsychotic-Induced Extra-Pyramidal Symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3.
- Qiu, H., He, Y., Zhang, Y., He, M., Liu, J., Chi, R., Si, T., Wang, H., dan Dong, W. (2018). Antipsychotic Polypharmacy in The Treatment of Schizophrenia in China and Japan. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(12), 1202–1212.
- Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., dan Teehan, M. (2017). Canadian Schizophrenia Guidelines Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(9), 604–616.
- RISKESDAS. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sarkar, S., dan Gupta, N. (2017). Drug Information Update. Atypical Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Nuances and Pragmatics of The Association. *BJPsych Bulletin*, 41(4), 211–216. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.116.053736>
- Suansanae, T., dan Sathienluckana, T. (2016). A Study on Drug-Related Problems In Schizophrenia Patients at Outpatient Department. *Journal of Pharmacy Practice*, 29(3).
- Sunny, S., Prabhu, S., Chand, S., UP, N., Chacko, C. S., dan Joel, J. J. (2022). Assessment of Drug-Drug Interactions among Patients with Psychiatric Disorders: A Clinical Pharmacist-Led Study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 13, 100930.
- Tandon, R., Lenderking, W. R., Weiss, C., Shalhoub, H., Barbosa, C. D., Chen, J., Greene, M., Meehan, S. R., Duvold, L. B., Arango, C., Agid, O., dan Castle, D. (2020). The Impact on Functioning of Second-Generation Antipsychotic Medication Side Effects for Patients with Schizophrenia: A Worldwide, Cross-Sectional, Web-Based Survey. *Annals of General Psychiatry*, 19(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00292-5>
- World Health Organization (2022). Schizophrenia. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (Accessed 09th February 2023).
- Yasui-Furukori, N., dan Shimoda, K. (2020). Recent Trends in Antipsychotic Polypharmacy in The Treatment of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Reports*, 40(3).
- Zhang, L., He, S., He, L., Yu, W., He, S., Li, Y., Yu, Y., Zheng, Q., Huang, J., Shen, Y., dan Li, H. (2022). Long-Term Antipsychotic Effectiveness and Comparison of the Efficacy of Monotherapy and Polypharmacy in Schizophrenia: A 3-Years Follow-Up “Real World” Study in China. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860713>



Evaluation of Photoprotective of *Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke Leaves Extract with Different Solvents and Its Spatial Distribution

Reskyaningsih Parintak¹, Maryani², Lisna Hidayati², Nastiti Wijayanti² and Tri Rini Nuringtyas^{2,3*}

¹Biology Master Study Program, Faculty of Biology, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Jl. Teknik Selatan, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

²Department of Tropical Biology, Faculty of Biology, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Jl. Teknik Selatan, Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

³Research Center for Biotechnology, Faculty of Biology, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, Jl. Teknik Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281.

*correspondence email: tririni@ugm.ac.id

Received 18 January 2022, Accepted 09 May 2023, Published 30 July 2023

Abstract: *Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke is one of the Thymelaeaceae family species with high economic value. The leaf synthesizes secondary metabolites (SMs) supporting herbal medicine, including a class of SMs that serve as sunscreen. However, the SMs are not equally distributed in the plant, depending on the organs, tissues or cell type. This research aimed to determine the spatial distribution of secondary metabolites in the leaves, especially in the epidermis and mesophyll tissues. The epidermis tissues were separated from the mesophyll using the *carborundum abrasion* (CA) technique, followed by the extraction of SMs using three different polarity solvents, namely methanol, hexane and chloroform. The photoprotective potential was evaluated using the SPF value with the spectrophotometry approach. Subsequently, the phytochemical analysis was done for the total tannin, flavonoid, and phenols content. The results showed that the highest SPF value was observed in the methanol epidermis extract with SPF value of 8.61, followed by methanol mesophyll extract (4.52), chloroform epidermis extract (3.97), chloroform mesophyll extract (2.52) and hexane epidermis extract (0.60) and hexane mesophyll extract (0.16). Total phenolic content (flavonoid, tannin and phenol) in epidermis extract with methanol solvent was higher (12.347 ± 0.652 mg GAE/g DW), followed by extract with chloroform and hexane solvents. The total phenolic content (flavonoid, tannin and phenol) of mesophyll extract with methanol solvent showed the highest content, followed by chloroform mesophyll and hexane extracts. The results of the histochemical analysis showed that photoprotective compounds accumulate in the epidermis and mesophyll tissue of the leaf of *G. versteegii*.

Keywords: *Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke; histochemical; photoprotective; SPF (Sun Protection Factor)

1. Introduction

The sun is a source of life for autotrophic organisms by utilizing it as an energy source. For humans, several processes, especially in the skin, involve solar radiation, such as vitamin D, skin color, and others (Ismail, 2013). Solar radiation benefits humans, negatively impacting skin health. Solar radiation consists of ultraviolet light (UV) that may have an adverse effect on prolonged exposure to human skin (Sineke, 2016). Solar radiation that reaches the earth's surface and impacts the skin is UV-A light (315-400 nm) and UV-B light (280-315 nm).

Excessive UV-A and UV-B exposure on the skin can cause erythema, inflammation, hyperpigmentation, wrinkling, hyperplasia, and photocarcinogenesis (Napagoda *et al.*, 2016; Lisnawati *et al.*, 2019). People apply skin protection to reduce the negative effect of sunlight in the form of sunscreen. Sunscreen assists the body's natural defense mechanism to protect against UV radiation. To prevent the impacts of excessive sun exposure, sunscreen products must have a wide absorbance range between 290-400 nm (Dutra *et al.*, 2004). In addition, sunscreen with SPF values contains synthetic chemicals such as titanium oxide and benzophenone, which were reported to affect the skin negatively (Fonseca & Rafaela, 2013).

Photoprotective can reduce skin damage due to ultraviolet radiation (UV) and skin cancer. One way to protect the skin from the sun is to use sunscreen. *Gyrinops versteegii* is one of the agarwood species with several groups of compounds such as phenolics, flavonoids, tannins, and terpenoids that have the potential as antioxidants cytotoxic activities (Nuringtyas *et al.*, 2018). Several secondary metabolites such as tannins, flavonoids, and phenolic compounds that can be sunscreen have also been reported (Ahsanti, 2016). The metabolites profiles of *G. versteegii* leaves have been reported using GC-MS (Wardana *et al.*, 2019) and the SMs variation due to the environment in different locations (Widayat *et al.*, 2021). The photoprotective capability of phenolic compounds consists of two mechanisms i.e., UV light absorption and obstructing reactive oxygen species formation (ROS) (Ilmiah *et al.*, 2018). In addition, according to Costa *et al.*, (2015), plant extracts rich in flavonoids can absorb ultraviolet light at the maximum peak of ultraviolet absorption in the UV-B and UV-A regions. The photoprotective study of agarwood was still little. Thus this study aimed to study the potency of agarwood *G. versteegii* leaf extract as a photoprotective source.

2. Material and Methods

2.1. Materials

Materials used in this study were fresh leaves of *G. versteegii*, silicon carbide and *paper abrasive P240 CM* to separate epidermis dan mesophyll tissue of *G. versteegii* leaf, aquadest, chloroform, methanol, hexane, ethanol 96%, *Folin-Ciocalteu reagent*, *Folin-Denis reagent*, gallic acid, Na₂CO₃ (*Sodium carbonate*), tannic acid, quercetin, AlCl₃ (*Aluminium chloride*), NaNO₂ (*Sodium Nitrite*), FeCl₃ (*Iron Chloride*) dan NaOH (*Sodium hydroxide*). Tools used in this study were slide microtome Reichert (Austria), binocular microscope (Boeco Germany), optical microscope (Advance), UV-Vis spectrophotometer (Beckman), vortex mixer (Vortex Genie 2TM), analytical balance (Libror AEL-200) and Erlenmeyer (Pyrex).

2.2. Methods

2.2.1. Sample preparation

The agarwood *G. versteegii* species leaves were collected from Jetis, Bantul, Yogyakarta. The leaves chosen were mature leaves with dark green color, with a length of 12-13 cm and a width of 3.5-4 cm. All leaves were immediately cleaned using running water and then air-dried. Subsequently, the leaves were weighed before undergoing further processing.

2.2.2. Epidermis and mesophyll extractions

The extraction process of *G. versteegii* leaves used the *carborundum abrasion* method as epidermis tissue separation technique with leaf mesophyll. The abrasion process of *G. versteegii* leaves was conducted using a modified method by Ilmiah *et al.*, (2018). Epidermis extraction used two materials, namely *silicon carbide* and *P240 CM abrasive paper*. Each leaf sample was weighed 50 g for each solvent used, i.e., methanol, chloroform and hexane. Each upper (adaxial) and lower (abaxial) epidermis of leaf lamina was removed by moderate pressure rubbing. Then, the eroded leaves were put into a 50 mL conical tube filled with either methanol, chloroform, or hexane solvents, followed by mixing in a vortex for 1 min. After that, the leaves were removed. Then, the supernatant was reused to extract 3–4 leaves by keeping 50 mL constant solvent volume so that the epidermis extract was produced in the solvent in the tube. Furthermore, the results of the epidermis extract were filtered into an Erlenmeyer and then transferred to a porcelain dish to be vaporized in an open space. Exfoliated leaves defined as mesophyll were blended until smooth and extracted using methanol, chloroform, and hexane using 1:5 ratio (w/v) maceration for 24 h with periodic stirring. The mesophyll extract was evaporated using the same method as the epidermis extract. The extract obtained in a paste was then weighed and stored in the refrigerator.

2.2.3. Total phenolic content (TPC) analysis

The TPC analysis followed a modified procedure from the Folin Ciocalteu method (Ilmiah *et al.*, 2018). A total of 5 mg of the dried extract was weighed and then diluted with 5 mL of methanol. The extract solution was aliquot 1 mL into a 10 mL volumetric flask and then added with 0.4 mL Folin Ciocalteu reagents, incubated for 5 min, subsequently, 4 mL of 7% Na_2CO_3 and distilled water were added until it reached the volume of 10 mL. Further incubation time for two hours at room temperature was done prior to the absorbance measurement using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 745 nm. This study was conducted with three replications.

2.2.4. Total flavonoid content (TFC) analysis

An amount of 5 mg of epidermis or mesophyll extracts dissolved in 5 mL of 96% ethanol. Then 1 mL of the extract solution was aliquoted into a clean tube and added with 1.8 mL of 10% AlCl₃ and 0.2 mL of 5% NaNO₂ and 2 mL of distilled water. The Sample was incubated for an hour. Finally, the absorbance was measured using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 405 nm. We used three replicates for each epidermis or mesophyll extract.

2.2.5. Tannin content analysis

A total of 5 mg of the extract was weighed and then dissolved with 5 mL of methanol. Subsequently, 1 mL of the extract was transferred to a test tube, followed by adding 0.5 mL of Follin Denis, 1 mL of 7% Na₂CO₃ and 7.5 mL of distilled water. Then, the mixture was incubated for an hour and the absorbance was measured at a wavelength of 760 nm. Finally, three replicates were conducted for each type of extract.

2.2.6. SPF (Sun Protection Factor) value measurement

Around 5 mg of the extract was dissolved in 25 mL of 96% ethanol. The SPF value was determined by measuring the absorbance of the extract using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 290-320 nm with a 5 nm interval for each wavelength (Widyawati *et al.*, 2019). The SPF value was calculated by entering the absorbance value of each extracted sample using the Mansur equation (Ng'etich *et al.*, 2014) (Equation 1). The value of $EE(\lambda) \times I(\lambda)$ was a constant value that has been determined as mentioned in Table 1 (Malsawmtluangi *et al.*, 2013).

$$SPF = CF \times \sum_{320}^{290} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

Equation 1. SPF value determined by measuring the absorbance of the extract using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 290-320 nm with a 5 nm interval for each wavelength. Description: CF = Correction Factor (10); EE = Erythral Effect Spectrum; I = Solar Intensity Spectrum; Abs = Absorbance (λ).

Table 1. Product function constants used in the SPF calculation (Malsawmtluangi *et al.*, 2013).

Wavelength (λ)	Function Constant (EE×I)
290	0.0150
295	0.0817
300	0.2874
305	0.3278
310	0.1864
315	0.0839
230	0.0839

2.2.7. Histochemical assay

Phenolic detection analysis used FeCl₃ 10% and Na₂CO₃ as reagents. Fresh leaves cross-section of *G. versteegii* was soaked for 15 mins in a respected reagent. The sample was observed under a light microscope at the end of the incubation. Phenol in the tissue was characterized by

a change in color from green to black. Flavonoid analysis used NaOH 5% as a reagent. The leaf cross-section of *G. versteegii* was soaked for 15 min. The formation of yellowish color development indicated the presence of flavonoids in the tissue. FeCl₃ as a reagent was used to detect the presence of tannin. The fresh leaf cross-section *G. versteegii* was soaked for 15 mins in 10% FeCl₃ followed by observation under a light microscope at 400 × magnification to detect the presence of tannin indicated by the formation of black, blue, or green color in the tissue.

2.2.8. Data analysis

Statistical analysis on the calculation of total flavonoid, total phenolic, total tannin, and SPF value obtained from each treatment of epidermis and mesophyll extract of *G. versteegii* leaves was conducted by two-way ANOVA and continues using LSD posthoc when a significant difference result at $\alpha < 0.05$ was observed. Furthermore, the SPF value obtained from each extract was evaluated following the SPF value according to Table 2.

Table 2. Protection categories based on SPF value from each extract of *G. versteegii* leaves (Widyawati *et al.*, 2019).

SPF value	Protection category
1 < 4	Minimal
4 < 6	Medium
6 < 8	Extra
8 < 15	Maximal
>15	Ultra

3. Results and Discussion

3.1. Epidermis and mesophyll extraction of *Gyrinops versteegii* (Gilg.) domke leaves

The carborundum abrasion technique was successfully conducted using silicon carbide modified from Nuringtyas *et al.*, (2012) to isolate the epidermis of *G. versteegii* leaf. In this research, epidermis and mesophyll separation were done by additional application of P240 CM abrasive paper, rubbed on the adaxial and abaxial surface of *G. versteegii* leaf slowly and with moderate pressure. Figure 1 shows the comparison of *G. versteegii* leaves before and after abrasion was conducted.

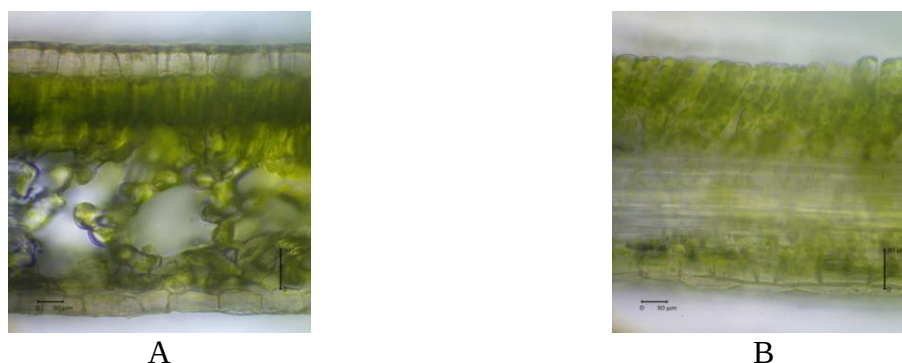


Figure 1. Cross-section of fresh *G. versteegii* leaf with magnification 10×40. Description: A = Before abrasion; B = After abrasion, scale bar 30 μm.

Epidermis and mesophyll tissues of *G. versteegii* leaves were extracted using three different polarity solvents, methanol, chloroform and hexane. The order of the polarity of the solvent from non-polar to polar is hexane, chloroform and methanol (Abubakar & Haque, 2020). The results showed differences in weight, color and the physical properties of the extracts produced in each of the solvents used. The mesophyll tissue consistently produced more extract than the epidermis part. This is understandable because the epidermis is much less than the mesophyll. The highest result was obtained from mesophyll methanolic extract with a value of 2.305 g, followed by the chloroform and then hexane of the mesophyll. The same pattern was observed in the epidermis extract, where methanol gave the highest yield of 0.868 g, followed by chloroform and hexane. Both methanol and chloroform produced comparable dark green color paste, while hexane extracts were blackish-dark green (Table 3). Methanol is the most widely used solvent in the isolation process of organic compounds from natural materials because it can attract polar and non-polar compounds (Le *et al.*, 2018; Manurung *et al.*, 2021). Methanol consistently produced the most extracts in the previous study that extracted *G. versteegii* leaves using three different solvents with different polarities (Nuringtyas *et al.*, 2018; Manurung *et al.*, 2021). Prihantini & Rizqiani, (2019) reported that *G. versteegii* contained a high amount of phenolic and terpenoids, which explains why methanol extracts are usually higher than others.

Table 3. Result of epidermis and mesophyll of *Gyrinops versteegii* (Gilg.) domke leaf extraction.

Solvent	Extract	Weight (g)	Colors
Methanol	Epidermis	0.868	Dark green
	Mesophyll	2.305	Dark green
Chloroform	Epidermis	0.354	Dark green
	Mesophyll	0.475	Dark green
Hexane	Epidermis	0.241	Dark green- blackish
	Mesophyll	0.363	Dark green- blackish

3.2. Total phenolic content

Phenolic compounds are one of the secondary metabolites that are abundant in plants. Phenolics have a diverse structure categorized into hydrolyzable tannins (HTs), proanthocyanidins (PAs; syn. condensed tannins), flavonoids, and hydroxycinnamic acid derivatives. Phenolics play a vital role in the interaction of plants with their environment. Its role is diverse, including signaling compounds and antioxidants to survive biotic and abiotic stresses (Hutzler *et al.*, 1998; Kim *et al.*, 2020). To survive abiotic stress, phenolic functions neutralize a prolonged increase in ROS due to plant response to oxidative stress.

In this study, it was found that the high phenolic content in the leaf epidermis of *G. versteegii*. These results are consistent for extraction with solvents with different polarities. The

highest content observed in methanol extract was 12.347 ± 0.652 mg GAE/g DW followed by a comparable amount on mesophyll methanol extract and epidermis chloroform extract. Extract hexane contained a similar amount of TPC both in the epidermis and mesophyll (Figure 2).

Higher accumulation levels of phenolic content in the epidermis as the outer layer of the leaf compared to mesophyll might be related to their function in protecting plants from damage due to UV-radiation. Cao *et al.*, (2019) also reported that radiation exposure could stimulate the synthesis and accumulation of protective compounds. Moreover, Karabourniotis (1995) supported that finding in his study, showing that phenolic compounds were accumulated in epidermal cells responsible for filtering UV-B radiation. In this study, we observed that in the histochemical assay, the phenolic compounds in the leaf of *G. versteegii* were detected in both epidermis and mesophyll tissue (Figure 3).

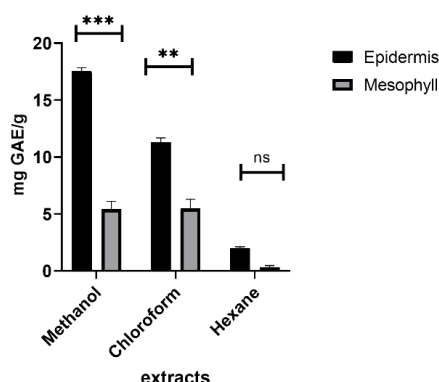


Figure 2. Total phenolic content of epidermis and mesophyll extracts of *G. versteegii* leaves. Description: ***= $p < 0.0001$, **= $p < 0.01$, NS = not significantly different. Statistic analysis was conducted using two-way ANOVA.

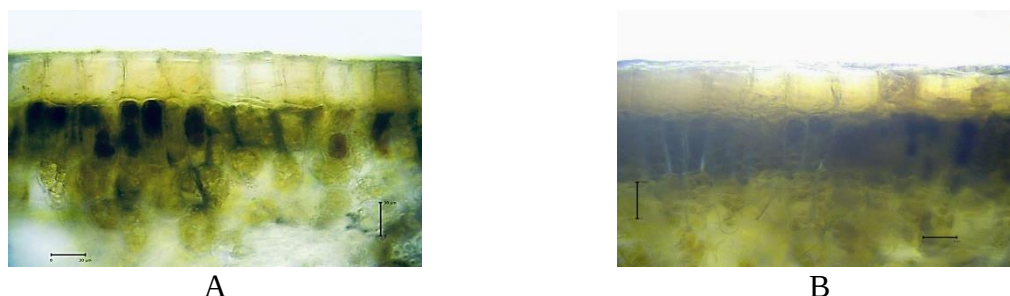


Figure 3. The phenolics histochemical assay of *G. versteegii* leaf cross-section (10×40 magnification). Description: A = Phenolic compounds in mesophyll (Palisade) tissue, B = Phenolic compounds in epidermis. Scale Bar 30 μ m.

3.3. Total flavonoid content

Total flavonoid content analysis showed that the highest flavonoid was observed in the epidermis methanolic extract of 17.583 ± 0.27 mgQE/g DW followed by epidermis chloroform extract of 11.280 ± 0.41 mgQE/g DW. Mesophyll of methanol and chloroform extract was not significantly different. Hexane generally produced a minimal amount of extract for epidermis and mesophyll compared to the other solvents (Figure 4).

The highest flavonoid content of *G. versteegii* was shown in the epidermis methanol extract, followed by methanol mesophyll extract, chloroform epidermis extract, chloroform mesophyll extract, hexane epidermis extract and hexane mesophyll extract. The difference in flavonoid content was significantly different at a significant level of 0.05 in each epidermis and mesophyll extract in each solvent. It showed that more flavonoid compounds accumulated in the epidermal tissue than in the mesophyll tissue of *G. versteegii* leaves. Previous research also reported that flavonoids were found in very high concentrations in the epidermis, but they also accumulate in the leaves mesophyll because of acclimated to high solar irradiance (Gori *et al.*, 2021). The histochemical result confirmed that the epidermis and mesophyll tissue contained flavonoids (Figure 5).

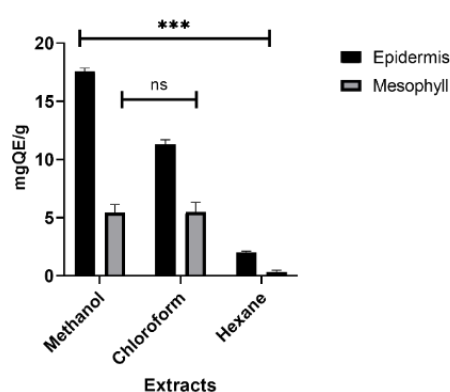


Figure 4. Total flavonoid content of epidermis and mesophyll extracts of *G. versteegii* leaves. Description: *** = $p < 0.0001$ significant different analyzed using two way ANOVA, Ns = not significantly different .

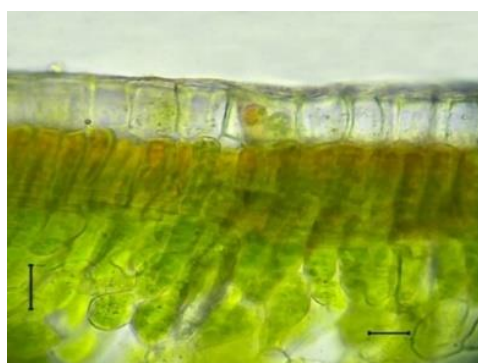


Figure 5. The flavonoid histochemical assay of *G.versteegii* leaf cross-section (10x 40). Scale Bar 30 μ m.

This ability of methanol to extract flavonoids is related to the character of flavonoids which tend to be semi-polar. In fact, methanol is one of the universal solvents widely used to extract phenolic and its derivatives from natural material (Suryanto *et al.*, 2009). This may explain the higher flavonoid content in methanolic extracts regardless of the tissue origin. Flavonoid plays many essential roles in the plant, especially close to its character as a potent natural antioxidant. Flavonoid is believed to play a significant role in protecting plants against

biotic stress i.e., pathogen, insect herbivore and abiotic stress such as UV radiation. Furthermore, as a potent antioxidant, flavonoids may become one of the early defenses against oxidative stress by scavenging ROS generated from the stress (Mierziak *et al.*, 2014; Saewan & Jimtaisong, 2013). Two maximum absorption peaks indicated the flavonoid's activity in protecting against UV radiation at 240-280 nm and 300-550 nm, which may be developed as photoprotective sunscreen for UV B and UV A (Nunes *et al.*, 2018).

3.4. Tannin

Tannins are part of the polyphenolics commonly found in plants. Ecologically, tannins strengthen plant defenses against caterpillars and pathogens, modulate dispersal in fruits and seeds and regulators of nutrient cycling and abiotic stress tolerance (Bukharina *et al.*, 2018). The tannin content in *G. versteegii* leaves was comparable in epidermis and mesophyll tissues (Figure 6). This may represent its function for defense against chewing insects, especially in reducing nutrient digestibility. A study by Yuan *et al.*, (2020) proved that tannic acid significantly affected the digestive capacity and food utilization rate of *Hyphantria cunea* larvae.

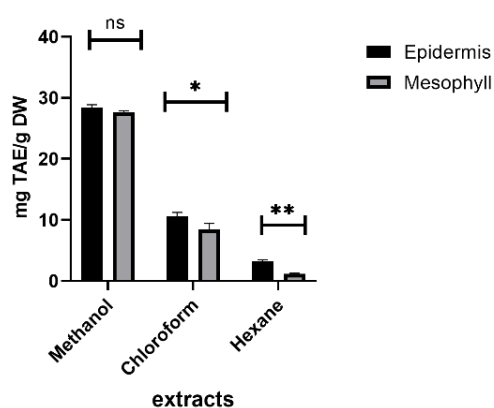


Figure 6. The total tannin content of epidermis and mesophyll extracts of *G. versteegii* leaves. Description: **= $p < 0.001$, *= $p < 0.05$ and NS = not significantly different analyzed using two-way ANOVA.

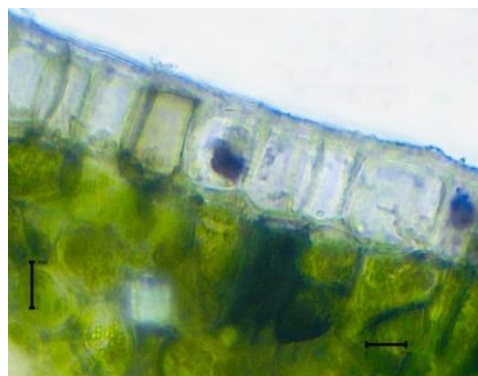


Figure 7. The tannin histochemical assay of *G. versteegii* leaf cross-section (10× 40). Scale Bar 30 μ m.

Concerning its role protects plants from UV-B radiation, a study by Dare *et al.*, (2020) explained that tannin can inhibit collagenase and elastase enzymes activated by UV-B radiation. In addition, tannin presents a wider UV absorption profile, preventing the extension of UV photons from interacting with cellular components. In secondary metabolites observation, it was shown that tannin was accumulated particularly in upper epidermal vacuoles and palisade parenchyma (Halarewicz, 2011). This may explain the high tannin concentration in epidermis tissue of *G. versteegii* leaves (Figure 7).

3.4. Sun protection factor (SPF) value

Secondary metabolite compounds such as phenolics, flavonoids and tannins are known to have antioxidant abilities and play a role in protecting plants from UV radiation. In this study, the potency of each extract collected as a photo protectant was evaluated using in vitro sun protection factor (SPF) value. The higher the SPF value, the more sunscreen protection against UV light. SPF has the ability to absorb, reflect or scatter solar radiation (Mulenga *et al.*, 2014). The SPF value of the epidermis and mesophyll extracts of *G. versteegii* leaves can be seen in Table 4.

Table 4. Comparison of sun protection factor (SPF) epidermis and mesophyll extracts of *Gyrinops vesteegii* leaf with different solvents.

Solvent	Extracts	SPF value	Protectioncategory
Methanol	Epidermis	8.61	Extra
	Mesofil	4.25	Medium
Chloroform	Epidermis	3.97	Minimal
	Mesofil	2.52	Minimal
Hexane	Epidermis	0.60	-
	Mesofil	0.16	-

The highest SPF value was observed in the epidermis methanol extract with a value of 8.61, followed by methanol mesophyll extract, chloroform epidermis, mesophyll chloroform epidermis hexane and hexane mesophyll, respectively. The SPF value of the epidermal methanol extract was included in the extra category, while the mesophyll methanolic extract, including medium and chloroform, has minimal SPF protection (Table 4). Many factors affected the determination of the SPF value, including the secondary metabolites content that served as photoprotection and antioxidant. The high SPF value of epidermis methanol extract is in line with the high total phenolics, total flavonoids and total tannin content. A related study on the potency of *G. versteegii* leaves as sunscreen was conducted by Wahyuningrum *et al.*, (2018). The study results showed that the high chromophore group in the extract helped the absorption capacity of high-energy ultraviolet light and release energy in the form of low energy light.

4. Conclusion

According to the findings of this study, photoprotective chemicals (phenolic, flavonoids, and tannins) were found to be higher in the epidermis methanol extract than in the mesophyll extract of the *G. versteegii* leaf. The epidermis methanol extract had the highest SPF value. The histochemical assay results showed that photoprotective compounds accumulated in the epidermis and were only distributed in the palisade of mesophyll tissue in *G. versteegii* leaf.

Acknowledgment

The works in this publication is part of the Reskyaningsih Parintak' thesis and funded by the PDUPT No. 1664/UN1/DITLIT/DIT-LIT/PT/2020 Universitas Gadjah Mada of the corresponding author.

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Abubakar, A. R., and Haque, M. (2020). Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(1), 1. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_175_19
- Ahsanti, A. (2016). Aktivitas Tabir Surya Secara In Vitro dan Kandungan Total Tanin Ekstrak Daun Gaharu dari Spesies *Aquilaria Malaccensis* Lamk. dan *Gyrinops versteegii* (Gilg) Domke. *Skripsi*, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta: Yogyakarta.
- Bukharina, I. L., Kuzmina, A. M., Zaripova, R. S., and Kuzmin, P. A. (2018). The Influence of Anthropogenic Environment on Tannin Content and Activity of Polyphenol Oxidase in Leaves of Woody Plants (with Naberezhnye Chelny as An Example). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(4), 958-961.
- Cao, J., Spielmann, M., Qiu, X., Huang, X., Ibrahim, D. M., Hill, A. J., Zhang, F., Mundlos, S., Christiansen, L., Steemers, F.J., Trapnell, C., and Shendure, J. (2019). The Single-Cell Transcriptional Landscape Of Mammalian Organogenesis. *Nature*, 566(7745), 496-502.
- Costa, S. C., Detoni, C. B., Branco, C. R., Botura, M. B., and Branco, A. (2015). In Vitro Photoprotective Effects of Marcetia Taxifolia Ethanolic Extract and its Potential for Sunscreen Formulations. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25(4), 413-418. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.07.013>
- Dare, R. G., Nakamura, C. V., Ximenes, V. F., and Lautenschlager, S. O. (2020). Tannic Acid, a Promising Anti-Photoaging Agent: Evidences of its Antioxidant and Anti-Wrinkle Potentials, and its Ability to Prevent Photodamage and MMP-1 Expression in L929 Fibroblasts Exposed to UVB. *Free Radical Biology and Medicine*, 160(20), 342-355. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.019>
- Dutra, E. A., Oliveira, D. A. G. D. C., Kedor-Hackmann, E. R. M., and Santoro, M. I. R. M. (2004). Determination of Sun Protection Factor (SPF) of Sunscreens by Ultraviolet Spectrophotometry. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40(3), 381-385.
- Fonseca, A. P., and Rafaela, N. (2013). Determination of Sun Protection Factor by UV-Vis Spectrophotometry. *Health Care*, 1(1), 1000108. <http://dx.doi.org/10.4172/hccr.1000108>
- Gori, A., Brunetti, C., dos Santos Nascimento, L. B., Marino, G., Guidi, L., Ferrini, F., Centritto, M., Fini, A., and Tattini, M. (2021). Photoprotective Role of Photosynthetic and Non-Photosynthetic Pigments in *Phillyrea latifolia*: Is Their "Antioxidant" Function Prominent in Leaves Exposed to Severe Summer Drought?. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8303. <https://doi.org/10.3390/ijms22158303>

- Halarewicz, A. (2011). Tissue Localization of The Condensed Tannins in The Leaves Of The Black Cherry, *Prunus serotina* Ehrh. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*, 14(4), 788-794.
- Hutzler, P., Fischbach, R., Heller, W., Jungblut, T. P., Reuber, S., Schmitz, R., Veit, M., Weissenböck, G., and Schnitzler, J. P. (1998). Tissue Localization of Phenolic Compounds in Plants by Confocal Laser Scanning Microscopy. *Journal of Experimental Botany*, 49(323), 953-965.
- Ilmiah, H. H., Nuringtyas, T. R., and Nugroho, L. H. (2018). Accumulation of Potential Photo-Protective Compound Groups in Mangrove (*Sonneratia caseolaris* (L.) Engler.) Leaves. *Pharmacognosy Journal*, 10(3), 576-580. <https://doi.org/10.5530/pj.2018.3.94>
- Ismail, I. (2013). Potensi Bahan Alam sebagai Bahan Aktif Kosmetik Tabir Surya. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 1(1), 45-55.
- Karabourniotis, G., Kotsabassidis, D., and Manetas, Y. (1995). Trichome Density and Its Protective Potential Against Ultraviolet-B Radiation Damage During Leaf Development. *Canadian Journal of Botany*, 73(3), 376-383. <https://doi.org/10.1139/b95-039>
- Kim, J., Päljjarvi, M., Karonen, M., and Salminen, J. P. (2020). Distribution of Enzymatic and Alkaline Oxidative Activities of Phenolic Compounds in Plants. *Phytochemistry*, 179, 112501. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112501>
- Le, A. V, Parks, S. E, Nguyen, M. H, and Roach, P. D. (2018). Effect of Solvents and Extraction Methods on Recovery of Bioactive Compounds from Defatted Gac (*Momordica cochinchinensis* Spreng.) Seeds. *Separations*, 5(3), 39. <https://doi.org/10.3390/separations5030039>
- Lisnawati, N., NU, M. F., and Nurlitasari, D. (2019). Penentuan Nilai Spf Ekstrak Etil Asetat Daun Mangga Gedong Menggunakan Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(2), 157-165.
- Malsawmtluangi, C., Nath, D. K., Jamatia, I., Zarzoliana, E., and Pachuau, L. (2013). Determination of Sun Protection Factor (SPF) Number of Some Aqueous Herbal Extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(9), 150-151. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.3925>
- Manurung, D. I., Hidayati, L., Wijayanti, N., and Nuringtyas, T. R. (2021). Metabolite Profiling of Agarwood (*Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke) Leaves from Difference Growth Locations using Thin Layer Chromatography. *Jurnal Biologi Tropis*, 21(2), 615-623. <http://dx.doi.org/10.29303/jbt.v21i2.2710>
- Mierziak, J., Kostyn, K., and Kulma, A. (2014). Flavonoids as Important Molecules of Plant Interactions with The Environment. *Molecules*, 19(10), 16240-16265. <https://doi.org/10.3390/molecules191016240>
- Mulenga, M., Mbanga, L., Mpiana, P. T., Bokolo, K., Mumbwa, M., and Mvingu, K. (2014). Determination of Sun Protection Factor (SPF) of Some Body Creams and Lotions Marketed in Kinshasa by Ultraviolet Spectrophotometry. *IJARCS*, 1(8), 7-13.
- Napagoda, M. T., Malkanthi, B. M. A. S., Abayawardana, S. A. K., Qader, M. M., and Jayasinghe, L. (2016). Photoprotective Potential in Some Medicinal Plants Used to Treat Skin Diseases in Sri Lanka. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 16, 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1455-8>
- Ng'etich, W. K., Mwangi, E. M., Kiptoo, J., Digo, C. A., and Ombito, J. O. (2014). In Vitro Determination of Sun Protection Factor on Clays Used for Cosmetic Purposes in Kenya. *In vitro*, 6(7), 25-30.
- Nunes, A. R., Vieira, Í. G., Queiroz, D. B., Leal, A. L. A. B., Morais, M, S., Muniz, D. F., Calixto-Junior, J.T and Coutinho, H. D. M. (2018). Use of Flavonoids and Cinnamates, The Main Photoprotectors with Natural Origin. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5341487>
- Nuringtyas, T. R., Isromarina, R., Septia, Y., Hidayati, L., Wijayanti, N., and Moeljopawiro, S.

- (2018). The Antioxidant and Cytotoxic Activities of The Chloroform Extract of Agarwood (*Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke) Leaves on HeLa Cell Lines. In *AIP Conference Proceedings*, 2002(1), 020067. <https://doi.org/10.1063/1.5050163>
- Prihantini, A. I., and Rizqiani, K. D. (2019). Various Antioxidant Assays of Agarwood Extracts (*Gyrinops versteegii*) from West Lombok, West Nusa Tenggara, Indonesia. *Asian Journal of Agriculture*, 3(1), 1-5. <https://doi.org/10.13057/asianjagric/g03101>
- Saewan, N., and Jimtaisong, A. (2013). Photoprotection of Natural Flavonoids. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(9), 129-141.
- Sineke, F. U. (2016). Penentuan Kandungan Fenolik dan Sun Protection Factor (SPF) dari Ekstrak Etanol dari Beberapa Tongkol Jagung (*Zea mays* L.). *Pharmacon*, 5(1).
- Suryanto, E. (2009). Aktivitas Penangkal Radikal Bebas dan Penstabil Oksigen Singlet dari Ekstrak Daun Kunyit (*Curcuma domestica* Val.). *Chemistry Progress*, 2(2).
- Wahyuningrum, M., Sari, R. K., and Rafi, M. (2018). Aktivitas Antioksidan dan Tabir Surya Ekstrak Daun *Gyrinops versteegii* (Antioxidant activity and Sunscreen of *Gyrinops versteegii* Leaf Extract). *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kayu Tropis*, 16(2), 141-149.
- Wardana, T. A. P., Nuringtyas, T. R., Wijayanti, N., and Hidayati, L. (2019). Phytochemical Analysis of Agarwood (*Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke) Leaves Extracts as Anticancer Using GC-MS. In *AIP Conference Proceedings*, 2194(1), 020136. <https://doi.org/10.1063/1.5139868>
- Widayat, T., Hidayati, L., Wijayanti, N., and Nuringtyas, T. R. (2021). Metabolite Profiles of Agarwood *Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke Leaves collected from Different Locations. *Research Journal of Biotechnology*. 16(4), 12-19
- Widyawati, E., Ayuningtyas, N. D., and Pitarisa, A. P. (2019). Penentuan Nilai SPF Ekstrak dan Losio Tabir Surya Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(3), 189-202.
- Yuan, Y., Li, L., Zhao, J., and Chen, M. (2020). Effect of Tannic Acid on Nutrition and Activities of Detoxification Enzymes and Acetylcholinesterase of The Fall Webworm (Lepidoptera: Arctiidae). *Journal of Insect Science*, 20(1), 8. <https://doi.org/10.1093/jisesa/ieaa001>



© 2023 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/>).

Peptida Kolagen Ikan Layang Biru (*Decapterus macarellus*) Mempercepat Penyembuhan Luka Pada Mencit

Elisa Herawati*, Vicky Alvino Setyawan dan Shanti Listyawati

Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia, 57126.

*email korespondensi: elisahera@staff.uns.ac.id

Diterima 28 Mei 2023, Disetujui 31 Juli 2023, Dipublikasi 31 Juli 2023

Abstrak: Suplemen peptida memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka karena memiliki bioaktivitas yang bekerja pada fase-fase luka sehingga luka cepat menutup. Bahan aktif ini dapat diekstrak dari organisme laut seperti ikan, hanya saja, kajian mengenai aplikasi suplemen berbahan ikan sebagai produk perawatan luka masih terbatas jumlahnya. Penelitian ini bertujuan menguji efektivitas pemberian peptida kolagen ikan *Decapterus macarellus* secara oral dalam mempercepat penyembuhan luka kulit pada mencit. Dosis yang digunakan adalah 0,3 g/kgBB dan 1,3 g/kgBB per hari. Pengujian dilakukan dengan mengamati struktur morfologis dan histologis proses regenerasi jaringan kulit pasca luka selama 21 hari. Peptida kolagen diperoleh dari kulit ikan melalui ekstraksi menggunakan kombinasi asam asetat dan pepsin, kemudian dilanjutkan hidrolisis dengan enzim kolagenase. Mencit yang mendapat suplementasi oral peptida kolagen menunjukkan akselerasi proses penyembuhan luka yang signifikan dibandingkan kelompok mencit kontrol. Pada hari ke-11 hingga 14 pasca luka, mencit yang diberi perlakuan peptida kolagen (dosis 1,3 g/kgBB) menunjukkan presentase penurunan diameter luka yang lebih tinggi, diferensiasi jaringan neo-epidermis yang lebih cepat, serta deposisi berkas kolagen yang lebih banyak. Berkas kolagen dengan struktur retikuler juga terlihat pada kelompok perlakuan yang mengindikasikan adanya maturasi jaringan pengikat. Hasil penelitian ini membuktikan peran positif peptida kolagen *D. macarellus* terutama pada fase maturasi, dimana jaringan pengikat baru mengalami reorganisasi untuk memberikan kekuatan tarik. Informasi ini bisa menjadi referensi efektivitas peptida kolagen yang bersumber dari ikan laut sebagai bahan produk perawatan luka.

Kata kunci: *Decapterus macarellus*; penyembuhan luka; peptida kolagen

Abstract. *Decapterus macarellus* Fish Collagen Peptides Accelerate Wound Healing In Mice. Peptide supplements play an important role in the wound healing process as a result of their bioactivity, which is crucial to the phases of the wound and helps the wound heal quickly. These active ingredients can be extracted from marine organisms such as fish, however, studies on the application of fish-based supplements as wound care products are still limited. This study aimed to investigate the effectiveness of oral administration of *Decapterus macarellus* fish collagen peptides in accelerating skin wound healing in mice. The doses used were 0.3 g/kgBW and 1.3 mg/kgBW per day. A 21-day observational study of the morphological and histological structures of the post-wound skin tissue regeneration process was conducted. Collagen peptides were obtained from fish skin through extraction using a combination of acetic acid and pepsin, then followed by hydrolysis with collagenase enzymes. Mice supplemented with oral collagen peptides demonstrated a significant enhancement of wound healing compared to the control group. Collagen peptide-treated mice (dose 1.3 g/kgBW) displayed a greater percentage reduction in wound diameter on days 11–14 post-injury, as well as a faster differentiation of neo-epidermal tissue and more collagen bundle deposition. The treatment group also displayed collagen bundles with reticular structures, indicating connective tissue maturation. The findings of this study demonstrated the beneficial effects of *D. macarellus* collagen peptides, particularly

during the maturation phase, when the newly formed connective tissue goes through a process of reorganization to provide tensile strength. The provided information serves as a point of reference to evaluate the efficacy of collagen peptides obtained from marine fish when utilized as a constituent in wound care products.

Keywords: *Decapterus macarellus*; wound healing; collagen peptide

1. Pendahuluan

Peptida kolagen memiliki potensi tinggi sebagai bahan utama produk nutrasetikal dan obat karena memiliki bioaktivitas dengan spektrum yang luas. Bioaktivitas peptida kolagen dalam penyembuhan luka kulit sudah pernah dilaporkan sebelumnya (Acevedo *et al.*, 2019; El Masry *et al.*, 2019), namun riset yang menggunakan peptida kolagen laut masih sangat terbatas jumlahnya. Berbeda dengan peptida kolagen yang diekstrak dari sapi, babi, dan ayam, peptida kolagen yang bersumber dari organisme laut, misalnya ikan, belum banyak dieksplorasi. Peptida kolagen ikan memiliki biokompatibilitas yang tinggi serta tingkat antigenesitas yang lebih rendah (Naomi *et al.*, 2021). Dengan demikian, peptida kolagen ikan dapat dikembangkan menjadi bioproduk unggul dalam industri kesehatan dan kosmetik.

Pasar industri farmasi terkait senyawa/prosedur penyembuhan luka diprediksi naik sampai \$22,81 milyar (2022) dari market sebelumnya sebesar \$18,99 milyar (2018) (Markets and markets, 2022). Faktor pendorong pertumbuhan pasar ini antara lain karena meningkatnya: 1) prevalensi luka kronis dan luka akut, 2) populasi usia lanjut, 3) kemajuan riset di bidang perawatan luka, 4) jumlah kecelakaan lalu lintas jalan secara global, dan 5) kesadaran tentang perawatan luka.

Luka kulit yang dirawat dengan tepat akan mempercepat proses menutupnya luka, regenerasi jaringan kulit, serta meminimalkan reaksi inflamasi (Aryati *et al.*, 2018; Susanto *et al.*, 2023). Penyembuhan luka pada kulit terdiri atas fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi hingga luka menutup sempurna (Gonzalez *et al.*, 2016). Kolagen memainkan peran penting sebagai molekul sinyal dalam pengaturan semua fase penyembuhan luka. Hasil penelitian yang telah dilakukan Zhou *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa perawatan luka topikal berbasis kolagen ikan tilapia dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel-sel keratinosit pada jaringan baru yang terbentuk. Selain itu, tidak ditemukan respons imun yang abnormal, sehingga kolagen ikan aman digunakan. Suplementasi oral peptida kolagen dari spesies ikan laut lainnya juga dilaporkan meningkatkan angiogenesis (Wang *et al.*, 2015), deposisi berkas kolagen, kekuatan tarik mastriks jaringan pengikat (Yang *et al.*, 2018), dan secara keseluruhan mempercepat laju penyembuhan luka. Dalam perspektif nutrisi, peptida kolagen kaya akan glutamin dan arginin yang merupakan asam amino esensial ketika terjadi trauma dalam tubuh (Fuentes-Orozco *et al.*, 2004). Konstituen lainnya berupa asam amino rantai cabang yang

memiliki berbagai fungsi fisiologis seperti mengurangi pemecahan protein otot, meningkatkan sintesis protein, mengoreksi keseimbangan nitrogen negatif, dan meningkatkan imunitas (Yang *et al.*, 2018). Oleh karena itu, konsumsi peptida kolagen laut diharapkan efektif untuk akselerasi penyembuhan luka.

Ikan pelagis (ikan yang hidup di kedalaman sedang) memiliki nilai ekonomi tinggi dan tersebar luas di lautan Indonesia. Ikan ini merupakan hasil tangkapan yang dominan di daerah Sulawesi Barat dengan hasil tangkapan rata-rata di mencapai 2.918 ton/tahun (Nuraini, 2019). Faktor kemelimpahan yang cukup tinggi menjadikan pemanfaatan ikan menarik untuk dikaji lebih lanjut. Pemanfaatan ikan laut umumnya sebatas untuk dikonsumsi sebagai sumber protein (Herawati *et al.*, 2021). Pada kajian awal telah dilaporkan bahwa peptida kolagen dari ikan *Decapterus macarellus* potensial dikembangkan menjadi produk nutrasetikal karena memiliki bioaktivitas antioksidan, anti-glikasi dan anti-tyrosinase secara *in vitro* (Herawati *et al.*, 2022). Senyawa ini juga meningkatkan viabilitas kultur sel fibroblas yang diberi iradiasi ultra violet B secara kronis maupun akut (Kristin, 2021; Prasasti, 2022), serta dapat terserap oleh tubuh, dan meningkatkan deposisi berkas kolagen pada jaringan kulit normal (Pratiwi, 2022). Peptida kolagen *D. macarellus* saat ini belum diketahui apakah memberikan efek positif dalam proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan menguji secara *in vivo* efektivitas suplementasi oral peptida kolagen *D. macarellus* dalam mempercepat penyembuhan luka kulit pada mencit. Pengujian dilakukan dengan mengamati morfologi dan histologi proses regenerasi jaringan kulit pasca luka.

2. Bahan dan Metode

2.1. Pembuatan peptida kolagen

Metode yang digunakan mengacu pada Felician *et al.*, (2019) dan Herawati *et al.*, (2022) dan dijelaskan secara singkat sebagai berikut. Ikan *D. macarellus* berukuran 15-30 cm dengan bobot 70-200 gram dicuci dengan air mengalir, lalu dikuliti secara manual menggunakan pisau. Kulit dipotong sebesar $1 \times 1 \text{ cm}^2$, kemudian diekstraksi menggunakan campuran asam asetat dan pepsin (Sigma-Aldrich, EC3.4.23.1) selama 48 jam pada suhu 4°C . Kolagen yang diperoleh (1 gram) dilarutkan dalam 200 ml air ultra murni dan dimasukkan ke dalam waterbath pada suhu 37°C . Pada larutan ini ditambahkan enzim kolagenase II (Sigma-Aldrich, C2-28) sebanyak 1% (w/w) dan diaduk selama 5 jam. Reaksi enzimatik diakhiri dengan memanaskan campuran pada suhu 95°C selama 10 menit. Campuran didinginkan pada suhu kamar, selanjutnya disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Supernatan dikeringbekukan (selanjutnya disebut peptida kolagen *D. macarellus*) dan disimpan dalam suhu 4°C sampai diujikan pada mencit. Perhitungan persentase rendemen kolagen dapat dilihat pada Persamaan 1.

2.2. Mengukur pH

Peptida kolagen *D. macarellus* (0,5 gram) dilarutkan dalam 25 mL aquades dan dihomogenkan. Alat pH meter yang sudah dikalibrasi dengan larutan standar pH 7 dan pH 4 dicelupkan dalam larutan kolagen beberapa saat sampai diperoleh nilai pH yang stabil (Association of Official Analytical Chemist, 2005).

$$\text{Rendemen Kolagen (\%)} = \frac{\text{Berat kering kolagen}}{\text{Berat kering kulit ikan}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Perhitungan persentase rendemen kolagen yang dihasilkan oleh ikan *D. Macarellus* (Herawati *et al.*, 2022).

2.3. Pembuatan luka kulit dan perlakuan peptida kolagen *D. macarellus* secara oral pada mencit

Prosedur penggunaan hewan uji telah mendapatkan izin kelayakan etik dari Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta (No.3395/A.1/KEPK-FKUMS/III/2021). Pemeliharaan hewan uji dilakukan di UPT Lab Terpadu, Universitas Sebelas Maret, dengan kondisi lingkungan bersuhu 24-27°C, kelembapan relatif 70%, pemberian makan dan minum diberikan secara *ad libitum*. Mencit (*Mus musculus* L.) galur C57BL/6 jantan berusia 2 bulan, berat 40-50 gram, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok yaitu, 1) peptida kolagen 0,3 g/kgBB/hari (PK-0,3), 2) peptida kolagen 1,3 g/kgBB/hari (PK-1,3), 3) kelompok kontrol (akuades). Setiap kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Mencit dianastesi terlebih dahulu menggunakan dietil ether secara inhalasi sebelum luka dibuat. Bagian dorsal mencit seluas 4 cm × 2 cm dicukur rambutnya, kemudian dibersihkan dengan alkohol 70%. Luka kulit dibuat pada area dorsal yang bebas dari rambut menggunakan *dermal puncher* berdiameter 2 mm. Luka dibiarkan tanpa penambahan antimikroba. Peptida kolagen *D. macarellus* dilarutkan menggunakan akuades sesuai dosis yang ditentukan, kemudian diberikan secara oral (volume 500 µl) menggunakan sonde. Larutan ini diberikan setiap hari selama periode perlakuan yaitu 21 hari. Proses penyembuhan luka diamati mulai dari hari luka terbentuk (hari ke-0). Diameter luka diukur setiap pagi sebelum perlakuan menggunakan jangka sorong. Pada hari ke-7, ke-14 dan ke-21, representatif mencit dari tiap perlakuan dieutanasia dengan cara dislokasi serviks untuk diambil sampel jaringan kulit dorsalnya.

2.4. Pembuatan preparat jaringan kulit mencit

Sampel jaringan kulit dorsal mencit ketebalan 4 mm difiksasi dalam *Neutral Buffered Formalin* 10% selama 24 jam. Jaringan diproses lebih lanjut melalui serangkaian prosedur standar meliputi dehidrasi dengan alkohol bertingkat dan impregnasi dengan parafin. Blok parafin dipotong setebal 5 µm. Pewarnaan yang digunakan yaitu *Hematoxylin Eosin* (HE) untuk melihat struktur keseluruhan suatu jaringan, serta pewarnaan *Mallory blue* yang digunakan

untuk melihat berkas kolagen (Maide *et al.*, 1975). Pewarnaan *Mallory Blue* memberikan warna biru pada kolagen dan warna merah pada sitoplasma, otot, dan keratin (Prophet *et al.*, 1992).

2.5. Pengamatan mikroskopis

Preparat jaringan kulit diamati dengan mikroskop cahaya (Nikon, Japan) dengan perbesaran 200-400×. Deposisi berkas kolagen dihitung sebagai persentase pixel area warna kolagen dibandingkan dengan pixel warna area seluruh jaringan suatu lapang pandang menggunakan aplikasi *Image Raster*. Lapang pandang yang diambil yaitu bagian sekitar luka tepatnya dibagian dermis (Palumpun *et al.*, 2017).

2.6. Analisis data

Data persentase pengurangan diameter luka dan deposisi berkas kolagen dianalisis dengan *one-way ANOVA* dan dilanjutkan dengan *Duncan's post-hoc test* apabila terdapat perbedaan signifikan antar kelompok pada $p < 0,05$. Analisis struktur morfologis dan histologis kulit disajikan secara deskriptif komparatif.

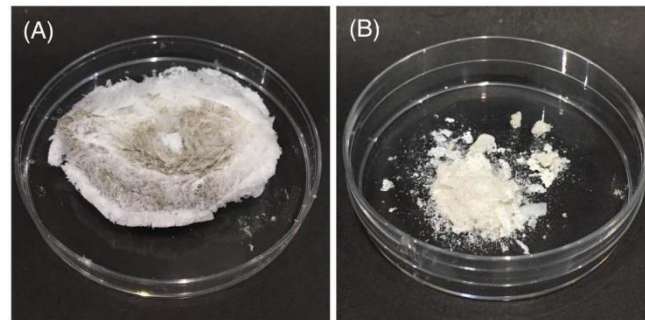
3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Pembuatan peptida kolagen *Decapterus macarellus*

Ekstraksi kulit *D. macarellus* menghasilkan rendemen kolagen sebesar $6,39 \pm 1,37$ % (b/b) serta pH $6,77 \pm 0,26$. Rendemen kemudian di kering bekukan dan dihasilkan kolagen kering berupa padatan spons berwarna putih keabuan dan tidak berbau (Gambar 1A). Sampel ini telah memenuhi Standar Mutu Kolagen Berdasarkan SNI 8076 2014 yaitu kolagen cenderung putih, tidak berbau dan pH 6,5-8 (BSN, 2014). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa kolagen yang diperoleh merupakan kolagen tipe I yang memiliki aktivitas antioksidan sedang (Herawati *et al.*, 2022), dengan demikian berpotensi digunakan sebagai bahan nutrasetikal. Selanjutnya, produk kolagen dihidrolisis dengan 1% enzim kolagenase untuk menghasilkan peptida kolagen *D. macarellus* yang berbentuk serbuk putih dengan pH $7 \pm 0,16$ (Gambar 1B). Peptida kolagen *D. macarellus* diberikan secara oral pada mencit untuk mengetahui efektivitasnya sebagai suplemen perawatan luka kulit).

3.2. Morfologi dan diameter luka kulit pada mencit setelah perlakuan dengan peptida kolagen *D. macarellus*

Luka pada bagian dorsal mencit dibuat dengan *dermal puncher* dan menghasilkan luka eksisi ketebalan penuh (*full-thickness excised wound*) dengan diameter masing-masing 2 mm. Pada hari pertama, luka terlihat membengkak yang kemudian hilang pada hari ke-4, meskipun area luka masih berwarna merah (Gambar 2). Pada tahap ini (hari ke-4) keropeng sudah terbentuk pada semua kelompok.



Gambar 1. Produk yang diperoleh dari ekstraksi kulit ikan *Decapterus macarellus*. (A) kolagen, (B) peptida kolagen.

Area luka menutup secara bertahap dan ditandai dengan berkurangnya diameter luka. Hari ke-7 menunjukkan penurunan diameter luka tampak hampir sama di semua kelompok perlakuan (Tabel 1). Perlakuan hari ke-11, kelompok PK-1,3 menunjukkan rata-rata penurunan diameter luka paling signifikan ($p < 0,05$) yaitu 89,5% diikuti oleh kelompok PK-0,3 (78,6%) dan kontrol (68,92%). Bahkan terdapat dua mencit di kelompok PK-1,3 yang lukanya sudah menutup rapat di hari ke-11. Area luka menutup sempurna di hari ke-11 pada kelompok PK-0,3 dan PK-1,3, sedangkan pada kelompok kontrol masih tampak sedikit cekungan bekas luka (Gambar 2). Infeksi tidak dijumpai pada semua kelompok mencit selama proses penyembuhan luka.



Gambar 2. Morfologi luka eksisi pada kulit dorsal mencit pada kelompok kontrol (akuades), kelompok perlakuan dengan peptida kolagen *D. macarellus* dengan dosis 0,3 g/kgBB/hari (PK-0,3) dan 1,3 g/kgBB/hari (PK-1,3). Area luka pada hari ke-11 ditunjukkan dengan tanda panah.

Tahap akhir proses penyembuhan luka kulit pada manusia ditandai dengan re-epitelialisasi dan terbentuknya jaringan baru yang menutup luka. Proses reepitelialisasi ini sedikit berbeda pada mencit akibat adanya lapisan otot lurik subkutan (*panniculus carnosus*) yang luas yang umumnya tidak ditemukan pada kulit manusia. Pada mencit, lapisan otot ini memungkinkan kulit untuk bergerak secara independen dari otot-otot yang lebih dalam dan bertanggung jawab atas kontraksi kulit secara cepat setelah luka (Galiano *et al.*, 2004).

Tabel 1. Penurunan diameter luka pada mencit yang diberi perlakuan peptida kolagen *D. macarellus*. Keterangan : *berbeda nyata dengan kontrol ($p < 0,05$). $n=6$.

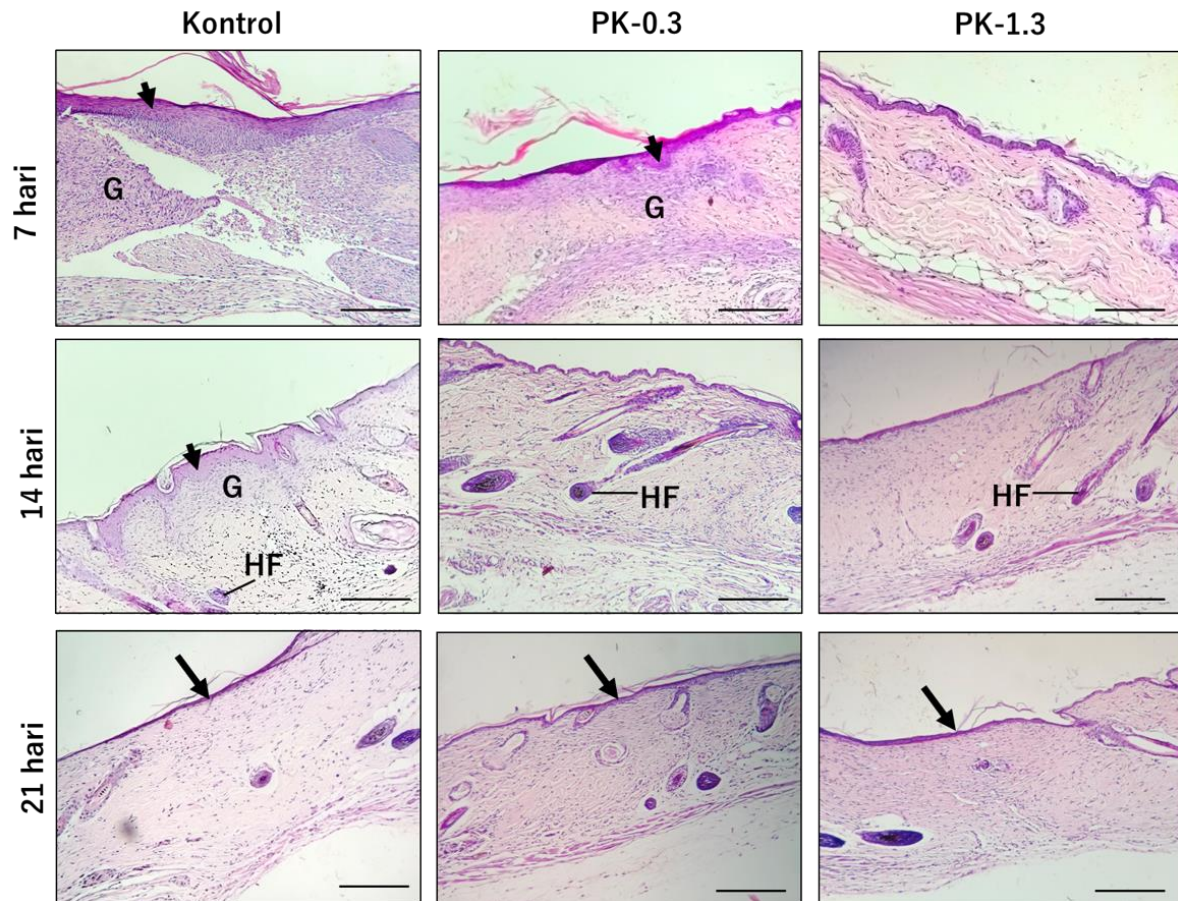
Kelompok	Penurunan Diameter Luka (%)	
	Hari ke-7	Hari ke-11
Kontrol	41 ± 10,693	68,92 ± 11,473
PK-0,3 (0,3 g/kgBB/hari)	43,13 ± 4,211	78,86 ± 4,822
PK-1,3 (1,3 g/kgBB/hari)	45,57 ± 7,327	89,55 ± 10,260*

Perawatan luka dengan peptida kolagen dari ubur-ubur telah dilaporkan memberikan hasil positif dengan jalan meningkatkan kecepatan kontraksi luka dibandingkan kelompok kontrol (Felician *et al.*, 2019). Sejalan dengan penelitian tersebut, perlakuan oral peptida kolagen *D. macarellus* mendukung percepatan penutupan luka 10-20% lebih baik daripada kontrol.

3.3. Regenerasi jaringan kulit pasca luka

Proses regenerasi lapisan dermis dan reepitelialisasi secara umum ditunjukkan melalui pewarnaan HE (Gambar 3). Perlakuan hari ke-7, kelompok kontrol memperlihatkan lapisan neo-epidermis yang masih menebal (anak panah hitam). Jaringan neo-epidermis ini dibentuk dari sel punca epidermis. Saat terjadi luka, keratinosit di lapisan suprabasal akan diaktifkan dan mengalami perubahan morfologi sel, serta kemampuannya bermigrasi menuju area luka (Safferling *et al.*, 2013). Lapisan neo-epidermis ini akan berdiferensiasi menjadi sel epitel pipih selapis. Kelompok perlakuan PK-0,3 dan PK-1,3 menunjukkan lapisan neo-epidermis mulai berdiferensiasi dan tampak lebih tipis merata pada hari ke-7 (Gambar 3).

Jaringan granulasi (huruf G) terbentuk dan diikuti dengan vaskularisasi. Jaringan granulasi yang terbentuk pada hari ke-7 memperlihatkan jumlah pembuluh darah yang lebih banyak pada kelompok perlakuan. Hal ini mengindikasikan bahwa suplementasi peptida kolagen *D. macarellus* dapat merangsang angiogenesis. Pada hari ke-14, tampak bahwa lapisan neo-epidermis pada kelompok PK sudah mengalami diferensiasi sempurna, kontras dengan kelompok kontrol yang epidermisnya masih menebal (anak panah hitam). Gambaran histologis proses regenerasi luka di atas mendukung pengamatan morfologi luka yang menunjukkan bahwa luka sudah menutup 89,5% di hari ke-11 pada kelompok PK 1,3 (Tabel 1). Adapun folikel rambut (huruf F) dan kelenjar-kelenjar yang terbentuk mulai hari ke-14 pada semua kelompok menunjukkan progres regenerasi jaringan kulit yang berjalan dengan baik.



Gambar 3. Perubahan histologis terjadi selama proses penyembuhan luka, dimana area luka ditutup dengan jaringan granulasi (G) dan neo-epidermis (anak panah), yang akhirnya berdiferensiasi menjadi epidermis (panah). Folikel rambut (HF) tampak pada lapisan dermis. Peptida kolagen *D. macarellus* dosis 0,3 g/kgBB/hari (PK-0,3) dan 1,3 g/kgBB/hari (PK-1,3) diberikan selama 21 hari. Skala 400 μ m.

Gambaran histologis dari proses penyembuhan luka pada penelitian ini konsisten dengan permulaan fase proliferasi penyembuhan luka (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019). Selama fase proliferasi, faktor pertumbuhan yang utamanya dilepaskan oleh makrofag merangsang proliferasi fibroblas dan sel endotel (membentuk pembuluh darah baru), yang mensintesis, mensekresi, dan berlabuh dalam matriks ekstraseluler yang baru terbentuk yang dikenal sebagai jaringan granulasi.

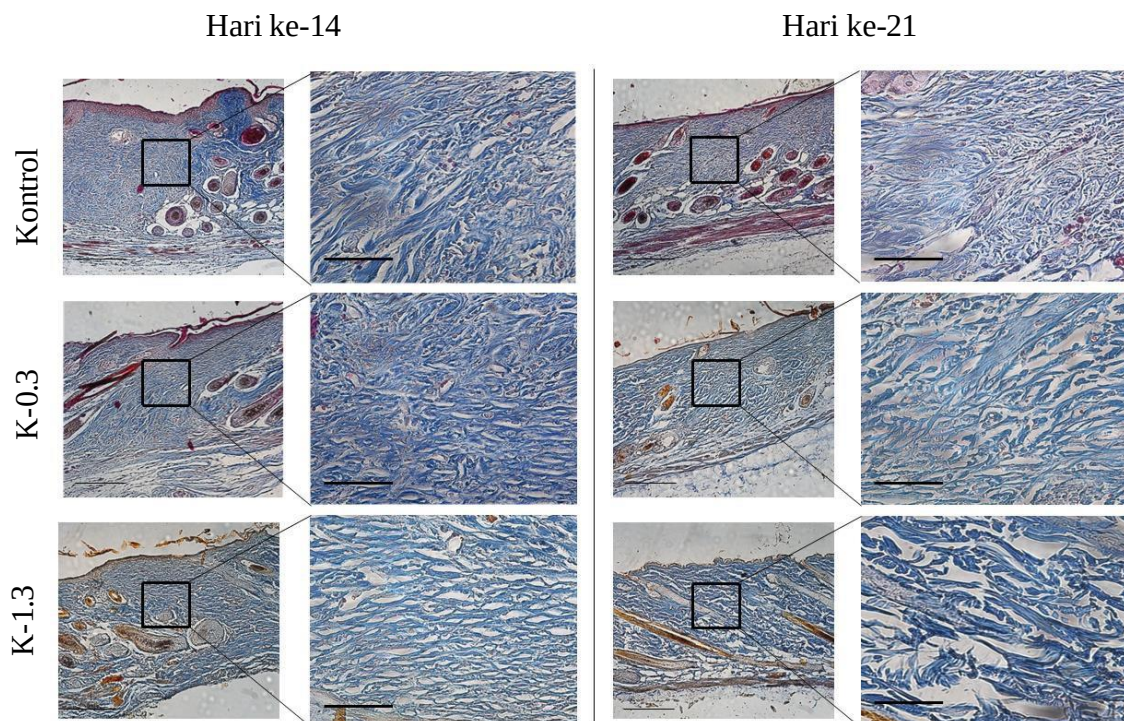
Matriks yang disimpan di area luka mengalami perubahan penting dalam komposisinya selama penyembuhan luka. Dengan penutupan luka, kolagen tipe III secara bertahap terdegradasi, sedangkan sintesis kolagen tipe I meningkat. Akumulasi kolagen tipe I mencapai puncaknya pada sekitar hari ke 10-14, saat kolagen tersebut menyumbang setidaknya 75% dari total kolagen dalam jaringan granulasi (Santos *et al.*, 2021).

3.4. Deposisi dan reorganisasi berkas kolagen pada jaringan kulit

Luka dapat disembuhkan dengan melibatkan fase maturasi pada tahap akhir, dimana jaringan granulasi mengalami maturasi dan menjadi lebih kuat. Fase ini ditandai dengan

terbentuknya kolagen baru yang berperan memperkuat jaringan (Benarjee *et al.*, 2015). Pada penelitian ini, deposisi dan reorganisasi kolagen pasca luka diamati menggunakan irisan membujur kulit dengan pewarnaan *Mallory blue*.

Gambar 4 menunjukkan deposisi berkas kolagen baru yang terbentuk pada area luka yang telah menutup. Area luka pada kelompok kontrol menunjukkan berkas kolagen yang tampak longgar dan terpulas biru muda, sedangkan pada kelompok perlakuan PK-0,3 dan PK-1,3, kolagen terpulas biru tua yang menunjukkan deposisi berkas kolagen yang melimpah (Gambar 4 dan Tabel 2). Berkas kolagen pada kelompok kontrol tersusun parallel/sejajar, hal ini mengindikasikan tahapan awal dalam reorganisasi kolagen baru. Adapun kelompok perlakuan PK-0,3 dan PK-1,3 menunjukkan orientasi berkas kolagen yang tersusun retikuler. Struktur berkas kolagen dengan pola retikuler memungkinkan fleksibilitas dan kelenturan dan hal ini merupakan karakteristik organisasi berkas kolagen yang hampir menyerupai jaringan kulit normal atau jaringan yang sudah sepenuhnya pulih dari luka (Verhaegen *et.al.*, 2009).



Gambar 4. Deposisi dan struktur organisasi berkas kolagen selama proses penyembuhan luka. Kolagen terpulas biru. Area yang ditandai dengan inset pada panel gambar kiri ditunjukkan dengan perbesaran $\times 40$ pada panel gambar kanan. Peptida kolagen *D. macarellus* dosis 0,3 g/kgBB/hari (PK-0,3) dan 1,3 g/kgBB/hari (PK-1,3) diberikan selama 21 hari. Skala 400 μm .

Karakteristik bekas luka yang normal dihasilkan dari perubahan struktur dan komposisi matrik ekstraseluler pada lapisan dermis. Selama proses penyembuhan luka, kulit membentuk jaringan parut sementara. Jaringan parut ini secara histologis berbeda dengan jaringan normal terutama pada orientasi matriks fibrosa (Verhaegen *et.al.*, 2009). Jaringan normal kulit pada

hewan rodensia memiliki berkas kolagen dengan pola retikuler, sedangkan kolagen dalam jaringan parut sementara terdiri atas berkas kolagen yang tersusun paralel (Xue & Jackson, 2015).

Tabel 2. Deposisi kolagen pada area luka setelah pemberian peptida kolagen *Decapterus* secara oral. Keterangan: *berbeda nyata dengan kontrol ($p < 0,05$). $n=6$.

Kelompok	Deposisi berkas kolagen (%)		
	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Kontrol	47,83 $\pm$ 4,603	46,67 $\pm$ 2,354	46,18 $\pm$ 2,524
PK-0,3	54,80 $\pm$ 0,106	52,05 $\pm$ 0,998	58,51 $\pm$ 0,417*
PK-1,3	54,25 $\pm$ 9,673	53,39 $\pm$ 0,226	58,30 $\pm$ 2,927*

Deposisi dan organisasi berkas kolagen tampak pada Gambar 4 dan Tabel 2 menggambarkan pemberian peptida kolagen *D. macarellus* secara oral mungkin berperan dalam mempercepat fase maturasi. Hal ini juga didukung dengan morfologis luka yang menutup lebih cepat pada kelompok mencit yang diberi perlakuan peptida kolagen *D. macarellus* (Gambar 2).

Protein promotor penyembuhan luka bekerja dengan meningkatkan deposisi kolagen, meningkatkan kekuatan jaringan, dan membentuk ikatan silang antara serat kolagen (Mathew-Steiner *et.al.*, 2021). Proses ini sangat tergantung pada biosintesis, deposisi, dan maturasi kolagen baru yang terbentuk. Kolagen baru berfungsi untuk menghasilkan kekuatan tarik (*tensile strength*) pada jaringan luka selama proses penyembuhan (Koudouna *et.al.*, 2020). Asupan kolagen yang bersumber dari organisme laut dapat mengakselerasi penyembuhan dan pemulihan luka kulit (Zhang *et.al.*, 2011; Yang *et al.*, 2018; Felician *et.al.*, 2019), meskipun diperlukan lebih banyak penelitian untuk memverifikasi mekanisme kerjanya. Keunggulan kolagen dari *D. macarellus* adalah proses ekstraksi yang mudah, ketersediaan melimpah, serta memiliki biokativitas baik yang sudah diteliti sebelumnya.

Peptida kolagen juga dilaporkan berperan dalam fase proliferasi, yaitu fase ketika luka ditutup dengan jaringan granulasi yang antara lain terdiri atas matriks ekstrasel serta sel fibroblast yang berproliferasi. Sel fibroblast ini berdiferensiasi dari sel punca mesenkimal, ditandai dengan marker p75NTR (p75 neurotrophin receptor). Peptida kolagen dengan kandungan Pro-Hyp merupakan faktor pertumbuhan (*growth factor*) bagi sel fibroblast (positif terhadap p75NTR), dengan demikian, peptida kolagen dapat merangsang proliferasi sel fibroblast pada jaringan granulasi (Sato *et al.*, 2020)

4. Kesimpulan

Peptida kolagen ikan *D. macarellus* yang diberikan secara oral efektif mempercepat penyembuhan luka kulit pada mencit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa setelah 11 hari perlakuan, area luka menutup lebih cepat, jaringan neo-epidermis telah berdiferensiasi, serta terlihat adanya peningkatan dan maturasi berkas kolagen. Diperlukan kajian lebih lanjut tentang

toksisitas peptida kolagen ikan *D. macarellus* apabila akan diaplikasikan sebagai bahan nutrasetikal.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini didanai oleh Universitas Sebelas Maret melalui Hibah Penelitian Fundamental (No. 254/UN27.22/PT.01.03/2022).

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Acevedo, C.A., Sánchez, E., Orellana, N., Morales, P., Olguín, Y., Brown, D.I. dan Enrione, J. (2019). Re-epithelialization Appraisal Of Skin Wound in a Porcine Model Using a Salmon-Gelatin Based Biomaterial as Wound Dressing. *Pharmaceutics*, 11(5): pp.196. 10.3390/pharmaceutics11050196
- Aryati, Y.V.P., Setiawan, I., Ariani, N.R., dan Hastuti, D.D. (2018). Pengaruh Gel Kombinasi Ekstrak Kulit Semangka (*Citrullus lanatus* (Thunb.)) dan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kelinci. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2): pp. 117-125. 10.20961/jpscr.v3i2.22534
- Association of Official Analytical Chemist. (2005). *Official Methods of Analysis of AOAC International, 18th Edition*. Arlington: Assoc.Off. Anal. Chem.
- Badan Standardisasi Nasional (BSN). 2014. *Kolagen Kasar Dari Sisik Ikan-Syarat Mutu dan Pengolahan*: SNI 8076- 2014. Jakarta: Badan Standardisasi Nasional.
- Banerjee, P., Suguna, L., dan Shanthi, C. (2015). Wound Healing Activity of a Collagen-Derived Cryptic Peptide. *Amino acids*, 47(2): pp. 317–328. 10.1007/s00726-014-1860-6
- Cañedo-Dorantes, L. dan Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*, 3706315. 10.1155/2019/3706315
- El Masry, M.S., Chaffee, S., Das Ghatak, P., Mathew-Steiner, S.S., Das, A., Higueta-Castro, N., Roy, S., Anani, R.A. dan Sen, C.K. (2019). Stabilized Collagen Matrix Dressing Improves Wound Macrophage Function and Epithelialization. *FASEB Journal*, 33(2):2144–2155. 10.1096/fj.201800352R
- Felician, F.F., Yu, R.H., Li, M.Z., Li, C.J., Chem, H.Q., Tiang, Y., Qi, W.Y. dan Xu, H.M. (2019). The Wound Healing Potential Of Collagen Peptides Derived From The Jellyfish *Rhopilema esculentum*. *Chinese Journal of Traumatology*, 22: pp. 12–20. 10.1016/j.cjte.2018.10.004
- Fuentes-Orozco, C., Anaya-Prado, R., González-Ojeda, A., Arenas-Márquez, H., Cabrera-Pivaral, C., Cervantes-Guevara, G., dan Barrera-Zepeda, L.M. (2004). l-Alanyl-l-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition Improves Infectious Morbidity in Secondary Peritonitis. *Clinical Nutrition*, 1(23): pp. 13–21. 10.1016/S0261-5614(03)00055-4
- Galiano, R. D., Michaels, J., 5th, Dobryansky, M., Levine, J. P., dan Gurtner, G. C. (2004). Quantitative and Reproducible Murine Model Of Excisional Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration : Official Publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*, 12(4): pp. 485–492. 10.1111/j.1067-1927.2004.12404.x
- Gonzalez, A. C., Costa, T. F., Andrade, Z. A., dan Medrado, A. R. (2016). Wound healing - A literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91(5), 614–620. 10.1590/abd1806-4841.20164741

- Herawati, E., Titisari, R.S., Husna, S.A.N., Astirin, O.P., Widiyani, T., dan Listyawati, S. (2021). Red Snapper Fish Intake Improves Thyroid Gland Activity in The Hypothyroidism Rat. *Food Research*, 5(2): pp. 18–24. 10.26656/fr.2017.5(S2).007
- Herawati, E., Akhsanitaqwm. Y., Agnesia, P., Listyawati, S., Pangastuti, A., dan Ratriyanto, A. (2022). In Vitro Antioxidant and Antiaging Activities of Collagen And Its Hydrolysate From Mackerel Scad Skin (*Decapterus macarellus*). *Marine Drugs*, 20(8):pp. 516. 10.3390/md20080516
- Koudouna, E., Spurlin, J., Babushkina, A., Quantock, A.J., Jester, J.V., dan Lwigale, P. (2020). Recapitulation of Normal Collagen Architecture in Embryonic Wounded Corneas. *Scientific Reports*, 10(1):pp. 13815. 10.1038/s41598-020-70658-y
- Kristin, H. (2021). Efek Protektif Peptida Kolagen Kulit Ikan Layang Biru (*Decapterus macarellus*) Terhadap Viabilitas Sel Mouse Embyonic Fibroblast (MEFs) Yang Diinduksi UVB . *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret.
- Markets and markets. (2022). *Wound Care Market*. Available from: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/wound-care-market-371.html>. [Diakses pada 30 Juni 2022]
- Maide, M.I., T.B. Iwan, dan R. Willy. 1975. *Ilmu Penyakit Hewan Bagian III: Teknik Histologi dan Histopatologi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Mathew-Steiner, S.S., Roy, S. dan Sen, C.K. (2021). Collagen in Wound Healing. *Bioengineering*, 8(5):63. 10.3390/bioengineering8050063
- Naomi, R., Bahari, H., Ridzuan, P.M., dan Othman, F. (2021). Natural-Based Biomaterial For Skin Wound Healing (Gelatin vs. Collagen): Expert Review. *Polymers*, 13(14): pp. 2319. 10.3390/polym13142319
- Nuraini, D. (2019). *KKP Bidik Produksi Perikanan Tangkap 8,02 Juta Ton pada 2020*. Available from: <https://ekonomi.bisnis.com/read/20191108/99/1168315/kkp-bidik-produksi-perikanan-tangkap-802-juta-ton-pada-2020> [Diakses pada 10 April 2020].
- Palumpun, E.F., A.A.G.P. Wiraguna, dan W. Pangkabila. (2017). Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle*) Secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Fibroblas, dan Jumlah Kolagen Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal e-Biomedik*. 5(1): 1–7. 10.35790/ebm.v5i1.15037
- Prasasti, F.F.T.A. (2022). Efek Protektif Peptida Kolagen Kulit Ikan Layang Biru (*Decapterus macarellus*) Terhadap Viabilitas Sel Mouse Embyonic Fibroblast (MEFs) Yang Diinduksi Ultraviolet B Secara Kronis. *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret.
- Pratiwi, M.D.A. (2022). Pengaruh Kolagen Ikan Layang Biru (*Decapterus macarellus*) Terhadap Peningkatan Kadar Peptida Dan Struktus Histologis Hewan Uji. *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret.
- Prophet, E.B., B. Mills, J.B. Arrington, dan L.H. Sobin. (1992). *Laboratory Methods in Histotechnology*, 4th Edition. Washington: American Registry of Pathology.
- Safferling, K., Sütterlin, T., Westphal, K., Ernst, C., Breuhahn, K., James, M., Jäger, D., Halama, N., dan Grabe, N. (2013). Wound Healing Revised: A Novel Reepithelialization Mechanism Revealed by In Vitro and In Silico Models. *The Journal of Cell Biology*, 203(4): pp. 691–709. 10.1083/jcb.201212020
- Santos, T. S., Santos, I. D. D. D., Pereira-Filho, R. N., Gomes, S. V. F., Lima-Verde, I. B., Marques, M. N., Cardoso, J. C., Severino, P., Souto, E. B., dan Albuquerque-Júnior, R. L. C. (2021). Histological Evidence of Wound Healing Improvement in Rats Treated With Oral Administration of Hydroalcoholic Extract of *Vitis labrusca*. *Current Issues in Molecular Biology*, 43(1): pp. 335–352. 10.3390/cimb43010028
- Sato, K., Asai, T. T., dan Jimi, S. (2020). Collagen-Derived Di-Peptide, Prolylhydroxyproline (Pro-Hyp): A New Low Molecular Weight Growth-Initiating Factor for Specific Fibroblasts Associated With Wound Healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 548975. 10.3389/fcell.2020.548975

- Susanto, Y., Solehah, F.A., dan Khaerati, K. (2023). Potensi Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Kapur Sirih Sebagai Antiinflamasi Dan Penyembuhan Luka Sayat. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(1): pp. 32-45. 10.20961/jpscr.v8i1.60314
- Verhaegen, P. D., van Zuijlen, P. P., Pennings, N. M., van Marle, J., Niessen, F. B., van der Horst, C. M. dan Middelkoop, E. (2009). Differences in Collagen Architecture Between Keloid, Hypertrophic Scar, Normotrophic Scar, and Normal Skin: An Objective Histopathological Analysis. *Wound Repair and Regeneration : Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 17(5): pp. 649–656. 10.1111/j.1524-475X.2009.00533.x
- Wang, J., Xu, M., Liang, R., Zhao, M., Zhang, Z. dan Li, Y. (2015). Oral Administration of Marine Collagen Peptides Prepared from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) Improves Wound Healing Following Cesarean Section in Rats. *Food & Nutrition Research*, 59(1). 10.3402/fnr.v59.26411
- Xue, M., dan Jackson, C. J. (2015). Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in Wound Care*, 4(3): pp. 119–136. 10.1089/wound.2013.0485
- Yang, T., Zhang, K., Li, B., dan Hou, H. (2018). Effects of Oral Administration of Peptides with Low Molecular Weight from Alaska Pollock (*Theragra chalcogramma*) on Cutaneous Wound Healing. *Journal of Functional Foods*, 48: 682-691. 10.1016/j.jff.2018.08.006
- Zhang, Z., Wang, J., Ding, Y., Dai, X., dan Li, Y. (2011). Oral Administration of Marine Collagen Peptides from Chum Salmon Skin Enhances Cutaneous Wound Healing and Angiogenesis in Rats. *Journal of The Science of Food and Agriculture*, 91(12): pp. 2173–2179. 10.1002/jsfa.4435
- Zhou, T., Wang, N., Xue, Y., Ding, T., Liu, X., Mo, X. dan Sun, J. (2016). Electrospun Tilapia Collagen Nanofibers Accelerating Wound Healing Via Inducing Keratinocytes Proliferation and Differentiation. *Colloids Surfaces Biointerfaces*. 143: pp. 415–2. 10.1016/j.colsurfb.2016.03.052



© 2023 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/>).