

## **Isolasi Fungi Tanah Muara Desa Katialada Gorontalo dan Skrining Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus***

*Isolation of Soil Fungi in the Estuary of Katialada Gorontalo and Screening of Antibacterial Activity Against Staphylococcus aureus*

**Nafa Rosyida Zanuba<sup>1</sup>, Muhammad Zainul Arifin<sup>2</sup>, Saeful Akhmad Tauladani<sup>2,3</sup>, Gani Asri Muharam<sup>4</sup>, Asia Asia<sup>5</sup>, Bawon Triatmoko<sup>1</sup>, Lestyo Wulandari<sup>1</sup> dan Ari Satia Nugraha<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Drug Utilisation Discovery Research Group, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur

<sup>2</sup>Politeknik Kelautan dan Perikanan Bitung, Bitung, Sulawesi Utara

<sup>3</sup>Australian National Centre for Ocean Resources and Security (ANCORS), University of Wollongong, Wollongong, New South Wales, Australia

<sup>4</sup>Balai Pendidikan dan Pelatihan Perikanan Aertembaga, Bitung, Sulawesi Utara

<sup>5</sup>Politeknik Kelautan dan Perikanan Bone, Bone, Sulawesi Selatan

\*Corresponding author: [arisatia@unej.ac.id](mailto:arisatia@unej.ac.id)

**Diterima:** 31 Juli 2024; **Disetujui:** 28 Juni 2025; **Dipublikasi:** 14 Juli 2025

### **Abstrak**

Penyalahgunaan antibiotik sebagai agen terapi pada infeksi dapat memberikan ancaman resistensi antibiotik yang mengakibatkan efektifitas pengobatan menjadi kurang optimal. Untuk mengatasi persoalan tersebut, banyak penelitian dilakukan untuk mencari agen antibakteri baru dari bahan alam seperti fungi tanah sebagai pengujian antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi antibakteri dari metabolit sekunder fungi tanah terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* yang ditunjukkan melalui nilai persen penghambatan. Penelitian ini menggunakan metode mikrodilusi untuk mengetahui besaran aktivitas antibakteri pada sampel fungi tanah. Fungi tanah didapatkan dari sampel tanah yang diambil dari desa Katialada, Gorontalo dengan kode lokasi BTG-6 dan dikultur pada media PDA dan diisolasi pada media PDA baru hingga didapatkan 11 isolat tunggal. Skrining awal aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode uji antagonis pada 11 isolat dengan hasil enam isolat diantaranya memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Keenam isolat tersebut akan dilakukan fermentasi dan ekstraksi menggunakan etil asetat untuk mendapatkan ekstrak yang akan digunakan pada pengujian antibakteri menggunakan metode mikrodilusi. Hasil pengujian menunjukkan keenam isolat memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri uji dan direpresentasikan melalui persen penghambatan pada masing-masing isolat sebesar IS2-BTG6-1-1 sebesar  $34,6 \pm 2,4\%$ ; IS3-BTG6-1-3-2 sebesar  $42,8 \pm 3,1\%$ ; IS2-BTG6-3-3 sebesar  $41,1 \pm 4,4\%$ ; IS3-BTG6-1-2-1 sebesar  $41,8 \pm 2,9\%$ ; IS3-BTG6-1-2-2 sebesar  $47,8 \pm 2,6\%$ ; IS2-BTG6-3-3 sebesar  $59,2 \pm 4,8\%$ .

**Kata kunci:** Antibakteri; Fungi tanah muara; *Staphylococcus aureus*

### **Abstract**

*Misuse of antibiotics as therapeutic agents in infectious diseases can threaten antibiotic resistance, reducing the effectiveness of treatment. To overcome this problem, many studies*

have been carried out to find new antibacterial agents from natural materials such as soil fungi. This study aims to determine the antibacterial potential of secondary metabolites of soil fungi against *Staphylococcus aureus*, as represented by the percentage of inhibition. This research was initiated by culturing soil fungus samples taken from Katialada village, Gorontalo, location three, on PDA media and isolating them on new PDA media until 11 single isolates were obtained. Initial screening of antibacterial activity was carried out using the antagonist test method, with the results showing that six isolates had antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. The six isolates will be fermented and extracted using ethyl acetate to obtain an extract that will be used in the antibacterial microdilution method. The test results showed that the isolates had antibacterial activity and were represented by the percent inhibition on each isolate of IS2-BTG6-1-1 of  $34.6 \pm 2.4\%$ ; IS3-BTG6-1-3-2 of  $42.8 \pm 3.1\%$ ; IS2-BTG6-3-3 was  $41.1 \pm 4.4\%$ ; IS3-BTG6-1-2-1 of  $41.8 \pm 2.9\%$ ; IS3-BTG6-1-2-2 was  $47.8 \pm 2.6\%$ ; IS2-BTG6-3-3 was  $59.2 \pm 4.8\%$ .

**Keywords:** Antibacterial; Estuarian soil fungi; *Staphylococcus aureus*

## 1. PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit infeksi pada tahun 2019 mencapai angka kematian 76,3 dari 100.000 populasi dan merupakan sepuluh besar penyebab kematian terbanyak yang terjadi di Indonesia (WHO, 2020). Terapi antibiotik dapat digunakan untuk mengendalikan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri (Kapoor *et al.*, 2017). Tantangan terbesar dalam penggunaan antibiotik ialah adanya penyalahgunaan terapi yang dapat memberikan ancaman resistensi antibiotik. Menurut data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014 angka kematian akibat resistensi antibiotik di seluruh dunia sebesar 700.000 jiwa per tahun dan akan diperkirakan meningkat hingga 10 juta jiwa pada tahun 2050 apabila tidak dikendalikan (WHO., 2018).

Salah satu contoh patogen resisten adalah *Staphylococcus aureus* yang disebut *Methicillin Resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) dan telah banyak diketahui resisten terhadap antibiotik golongan  $\beta$ -laktam seperti penisilin, karbapenem, dan sefalosporin (Rasigade & Vandenesch, 2014). Berdasarkan data CDC, MRSA dapat menyebabkan penyakit infeksi pada komunitas seperti infeksi kulit, pneumonia, hingga menyebabkan sepsis dan infeksi pada fasilitas pelayanan kesehatan seperti *bloodstream infection* dan *surgical site infections* (CDC, 2015). Pengembangan antibiotik baru perlu dilakukan untuk mengatasi permasalahan resistensi sebagai upaya untuk mencegah semakin banyaknya jenis bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten. Sumber bahan aktif alami yang berasal dari fungi telah menjadi dasar penemuan awal berbagai antibiotik seperti penisilin, asam fusidat, enniatin C, sefalosporin, asam helvolat, fumagilin, aspergilin, dan pleuromutilin, sehingga dapat dijadikan referensi dalam pengembangan antibiotik baru (Keller, 2019).

Fungi tanah telah banyak dikembangkan dan terbukti mampu menghasilkan metabolit sekunder yang memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan beberapa bakteri seperti, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes faecalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, dan *Escherichia coli* (Dhanapal *et al.*, 2018; Pinheiro *et al.*, 2018). Salah satu ekosistem tanah yang berpotensi dalam penemuan senyawa baru dengan keberadaan mikroorganisme khususnya fungi adalah tanah muara, di mana tanah muara memiliki banyak ekosistem hutan bakau yang menjadi pusat keanekaragaman fungi tanah (Loganathachetti *et al.*, 2017). Fungi tanah muara

diketahui kaya akan sumber metabolit aktif fungi yang dapat tumbuh di habitat ekstrem karena adanya perbedaan salinitas, sehingga komunitas fungi pada tanah muara mampu menghasilkan metabolit aktif yang unik untuk mempertahankan hidupnya (Thatoi *et al.*, 2013).

Berdasarkan uraian diatas, menjadi potensi besar pada fungi tanah terutama dari ekosistem ekstrem seperti tanah muara yang kaya akan metabolit sekunder unik dalam penemuan antimikroba baru. Namun, eksplorasi terhadap fungi tanah muara di Indonesia, masih terbatas dan belum banyak didukung oleh data eksperimental yang kuat. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan tersebut dengan menguji aktivitas antibakteri fungi tanah muara menggunakan metode mikrodilusi fungi tanah sangat berpotensi untuk dijadikan sebagai agen antibiotik baru dalam mengatasi permasalahan resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk menggali potensi fungi tanah muara yang berlokasi di Desa Katialada Gorontalo dengan kode lokasi BTG-6 dalam menghambat aktivitas pertumbuhan bakteri dengan *single concentration* 50 µg/mL pada metode mikrodilusi yang dibuktikan melalui parameter persen penghambatan ekstrak etil asetat hasil fermentasi fungi tanah muara.

## 2. BAHAN DAN METODE

### 2.1. Alat dan bahan

Alat yang digunakan untuk melakukan penelitian ini adalah *Laminar Air Flow* (THERMO SCIENTIFIC 1300 SERIES A2, China), *shaker incubator* (B-ONE, China), *autoclave* (B-ONE, China), spektrofotometer UV-Vis (GENESYS, USA), *centrifuge*, destilator, *ultrasonic cleaner*, neraca analitik (OHAUSS, USA), *hot plate* (HEIDOLPH, Germany), mikropipet (Socorex, Switzerland dan Eppendorf, Germany), mikroskop, *microplate reader*, lemari asam, *ultraviolet detector*, *vortex* (GENE-2, USA), *microplate flate bottom 96 wells* (IWAKI, Indonesia). Peralatan lain yang digunakan berupa: tabung reaksi, erlenmeyer (SCHOTT DURAN, Germany), *petri dish* (DURAN, Germany), gelas ukur (DURAN, Germany), 19 *beaker glass* (DURAN, Germany), corong pisah (SCHOTT DURAN, Germany), penyaring dengan pompa vakum, penyemprot reagen, *chamber* KLT, pembakar spiritus, jarum ose, tabung sentrifus (BIOLOGIX, USA), jangka sorong (TRICLE BRAND, China), rak tabung reaksi, vial, mangkok ekstrak, spatula logam, batang pengaduk, kaca preparat, pipet tetes, *disposable syringe*, *syringe filter* 0,45 µm, pinset, dan *spreader*, *yellow tip*, dan *blue tip*.

Bahan-bahan yang digunakan adalah tanah muara Desa Katialada, Kecamatan Kwandang, Kabupaten Gorontalo Utara, Provinsi Gorontalo (Koordinat Google Maps 0°51'10.7"N 122°54'45.0"E); Bakteri *S. aureus* (ATCC 6538), Air laut, *Potato Dextrose Agar* (PDA) (HIMEDIA, India), *Potato Dextrose Broth* (PDB) (HIMEDIA, India), *Mueller Hinton Agar* (MHA) (Merck, USA), *Potato Dextrose Agar with Chloramphenicol* (PDA W/ Chloramphenicol) (HIMEDIA, India), *Mueller Hinton Broth* (MHB) (HIMEDIA, India), aqua demineralisata, *sterile water for injection* (WIDATRA, Indonesia), gentamisin sulfat (INDOFARMA, Indonesia) sebagai kontrol positif, etil asetat, larutan NaCl 0,9%, DMSO (EMSURE), CaCl<sub>2</sub> (SIGMA, Germany), MgCl<sub>2</sub> (BRATACO), BaCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, etanol 70%,

lempeng kromatografi lapis tipis silika gel F<sub>254</sub>, amonia, FeCl<sub>3</sub>, vanillin-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (MERCK, USA), reagen dragendorff, ninhidrin, methanol pa (EMSURE, Germany), diklorometana pa (EMSURE, Germany), asetonitril (EMSURE, Germany), spiritus, *plastic wrap*, kertas saring, dan *aluminium foil*.

## 2.2. Preparasi media

Media yang digunakan untuk mengkultur jamur adalah media PDA, PDAC, dan PDB. Peremajaan bakteri uji *Staphylococcus aureus* menggunakan media MHA, dan media CAMHB digunakan sebagai basis suspensi bakteri uji dalam pengujian mikrodilusi. Media PDA dibuat dengan menimbang 9,75 g serbuk media dan dilarutkan dalam 250 mL aqua demineralisata. Media PDAC dibuat dengan menimbang 9,75 g serbuk media dan dilarutkan dalam 250 mL aqua demineralisata. Media PDB dibuat dengan menimbang 4,8 g serbuk media dan dilarutkan dalam 200 mL aqua demineralisata. Media MHA dibuat dengan menimbang 8,5 g serbuk media dan dilarutkan dalam 250 mL aqua demineralisata. Media CAMHB dibuat dengan menimbang 1,05 g serbuk media dan dilarutkan dalam 50 mL aqua demineralisata, kemudian ditambahkan kation Mg<sup>2+</sup> dan Ca<sup>2+</sup> dari CaCl<sub>2</sub> sebanyak 225 µL MgCl<sub>2</sub> dan 450 µL CaCl<sub>2</sub> ke dalam MHB. Seluruh media yang telah dibuat perlu disterilkan dengan panas basah menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit.

## 2.3. Preparasi sampel tanah

Sampel tanah dari desa katialada Gorontalo merupakan tanah muara dengan kondisi lingkungan *ekstreme* seperti perbedaan salinitas yang tinggi dapat menghasilkan mikrobiota tanah yang mampu beradaptasi terhadap kondisi tersebut. Tanah diambil 10 g pada kedalaman 10 cm dari atas permukaan tanah. Sebanyak 1 g tanah dilarutkan menggunakan air steril sebanyak 10 mL dan dihomogenkan menggunakan *vortex shaker* selama 2 menit. Suspensi tanah disentrifugasi dengan kecepatan 1.000 rpm selama 10 menit dan secara aseptis diambil supernatan sebanyak 100 µL. Supernatan yang didapatkan disebar pada media PDA menggunakan *spreader* lalu diinkubasi pada suhu ruangan 28 ± 2°C selama 7 hari.

## 2.4. Isolasi fungi tanah muara

Proses isolasi fungi dari tanah muara dilakukan untuk memperoleh satu jenis fungi murni (isolat tunggal). Langkah ini dimulai dengan memilih koloni fungi yang memiliki ciri morfologi berbeda dari media tumbuh sebelumnya. Koloni yang berbeda-beda kemudian dipindahkan ke beberapa media PDA (Potato Dextrose Agar) baru menggunakan jarum ose. Setelah diinkubasi selama 7 hari, isolat yang tumbuh dipindahkan lagi ke media PDA yang mengandung antibiotik kloramfenikol untuk memastikan bahwa isolat yang diperoleh benar-benar merupakan fungi dan tidak terkontaminasi oleh bakteri.

## 2.5. Uji antagonis

Uji antagonis dilakukan dengan menggunakan metode *agar plug diffusion* untuk melihat potensi antibakteri yang dihasilkan dari masing-masing isolat fungi tanah. Tahap persiapan pengujian diperlukan suspensi bakteri yang dibuat dengan mengambil sejumlah koloni bakteri

dan disuspensikan menggunakan pelarut NaCl fisiologis 0,9%. Proses pengujian dimulai dari pengambilan *plug* atau cakram media yang berisi isolat fungi menggunakan sumuran dan dikontakkan di atas media MHA yang telah ditumbuhkan suspensi bakteri *S. aureus*.

## 2.6. Fermentasi dan ekstraksi metabolit sekunder fungi

Fermentasi dilakukan menggunakan metode batch dengan memasukkan lima *plug* atau cakram isolat fungi kedalam 200 mL media PDB yang selanjutnya diinkubasi dalam *shaker incubator* pada suhu 28 °C selama 14 hari. Proses ekstraksi dilakukan dengan cara partisi cair-cair, dimana pelarut etil asetat ditambahkan dengan perbandingan 1:1 kedalam media hasil fermentasi yang telah disaring sehingga terbentuk dua fase yang tidak saling campur. Ekstraksi dilakukan sebanyak tiga kali replikasi dengan memisahkan campuran dari fase air dan fase etil asetat yang mengandung ekstrak fungi tanah. Fase etil asetat ditampung kemudian diuapkan pelarutnya pada ruang terbuka sehingga terbentuk ekstrak organik dari fungi tanah dan dihitung rendemennya.

## 2.7. Skrining kandungan senyawa kimia

Proses skrining kandungan senyawa kimia pada ekstrak yang didapat dilakukan dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Golongan senyawa yang dideteksi dalam penelitian ini adalah alkaloid dan terpenoid. Ekstrak isolat fungi ditotolkan Sebanyak 4 µL pada lempeng silika gel F<sub>254</sub> dan dielusi menggunakan fase gerak diklorometana : metanol (9,5 : 0,5). Pendeteksian golongan senyawa dilakukan dengan penyemprotan reagen Dragendorff untuk mendeteksi alkaloid dan reagen vanilin-sulfat untuk mendeteksi senyawa golongan steroid atau terpenoid.

## 2.8. Uji mikrodilusi

Pengujian mikrodilusi pada penelitian ini mengacu pada CLSI M07-A09 (CLSI, 2012) didesain menggunakan *microplate* dan menggunakan standar konsentrasi ekstrak isolat 50 µg/mL. Dalam proses pengujian dibutuhkan suspensi bakteri dalam media CAMHB, kelompok perlakuan, kontrol ekstrak, kontrol negatif ekstrak, kontrol positif, kontrol gentamisin, kontrol negatif gentamisin, kontrol DMSO dan kontrol media dalam microplate 96-well. Konsentrasi suspensi bakteri *S. aureus* yang digunakan adalah 1x10<sup>6</sup> CFU dalam media CAMHB. Setiap sumuran diisi dengan 50 µL suspensi bakteri dalam CAMHB, yang kemudian ditambahkan larutan ekstrak uji, kontrol positif, atau kontrol negatif sebanyak 50 µL. Kelompok perlakuan berisi 50 µL ekstrak etil asetat fungi tanah dalam DMSO 1% + 50 µL bakteri dalam media CAMHB. Kontrol ekstrak berisi 50 µL ekstrak etil asetat fungi tanah dalam DMSO 1% + 50 µL media CAMHB tanpa bakteri. Kontrol negatif ekstrak berisi 50 µL DMSO 1% dalam media CAMHB + 50 µL bakteri dalam media CAMHB. Kontrol positif berisi 50 µL gentamisin + 50 µL bakteri dalam media CAMHB. Kontrol gentamisin berisi 50 µL gentamisin + 50 µL media CAMHB tanpa bakteri. Kontrol negatif gentamisin berisi 50 µL media CAMHB tanpa bakteri + 50 µL bakteri dalam CAMHB. Kontrol DMSO berisi 50 µL DMSO 1% dalam media CAMHB + 50 µL media CAMHB tanpa bakteri. Kontrol media yang digunakan adalah media CAMHB sebanyak 100 µL.

## 2.9. Analisis data

Data yang didapat dalam pengujian ini adalah nilai absorbansi hasil pengujian antibakteri menggunakan mikrodilusi. Data absorbansi akan dimasukkan dalam rumus persentase penghambatan menggunakan Persamaan 1.

$$\text{Persentase Penghambatan (\%)} = \left(1 - \frac{(\text{Abs C} - \text{Abs D})}{(\text{Abs A} - \text{Abs B})}\right) \times 100\%$$

**Persamaan 1.** Perhitungan nilai persentase penghambatan uji antibakteri pada fungi tanah muara Desa Katialada. *Keterangan* = Absorbansi (Abs), Kontrol negatif ekstrak/gentamisin (A), Kontrol DMSO 1% atau media CAMHB (B), Larutan uji ekstrak/gentamisin (C), Kontrol ekstrak/gentamisin (D).

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1. Isolasi dan identifikasi sampel fungi tanah

Isolasi fungi tanah muara dilakukan menggunakan media PDA dan PDAC. Media PDA mengandung sari pati kentang dan dextrose yang cocok untuk pertumbuhan fungi dan mampu mendorong perkembangbiakan fungi (Nevalainen *et al.*, 2014). PDAC merupakan media PDA yang mengandung *Chloramphenicol* sebagai antibakteri, dengan tujuan untuk mencegah adanya kontaminasi pertumbuhan bakteri pada hasil kultur (Black, 2020). Penggunaan PDAC bertujuan agar isolat fungi yang didapatkan murni dan tidak disertai pertumbuhan bakteri didalamnya. Isolasi dalam penelitian ini merupakan proses untuk mendapatkan isolat dengan pemisahan hasil kultur fungi berdasarkan jenis koloni yang terbentuk pada media selama masa inkubasi. Isolat fungi yang didapatkan dari proses isolasi merupakan hasil penumbuhan kembali pada media PDAC serta dapat teridentifikasi secara makroskopis dan mikroskopik. Dari hasil kultur fungi awal didapatkan tiga jenis koloni berbeda selama masa inkubasi yang selanjutnya diisolasi sehingga hanya terdapat satu jenis koloni yang tumbuh pada satu *petri dish*. Gambar 1 menunjukkan 3 jenis koloni pada kultur awal yang akan diisolasi untuk mendapatkan isolat fungi.

Terdapat hasil isolasi 11 isolat fungi tanah muara Desa Katialada pada media *Potato Dextrose Agar* (PDA) dengan masing-masing kode penamaan (Gambar 2). Isolat diidentifikasi secara makroskopis dan mikroskopis untuk menentukan jenis fungi khamir dan kapang.

Identifikasi makroskopis dilakukan berdasarkan penginderaan mata yang dideskripsikan pada Tabel 1 dengan parameter warna dan tekstur dari isolat fungi yang tumbuh. Identifikasi secara mikroskopis digunakan untuk mengetahui jenis sel fungi dibawah mikroskop (Gambar 3). Hasil identifikasi menunjukkan terdapat dua fungi kapang yang ditandai dengan adanya hifa sejati yang merupakan ciri khas dari fungi, dan 9 fungi khamir yang memiliki bentuk sel yang oval atau membulat dan tidak memiliki sel miselium (Reddy *et al.*, 2014).

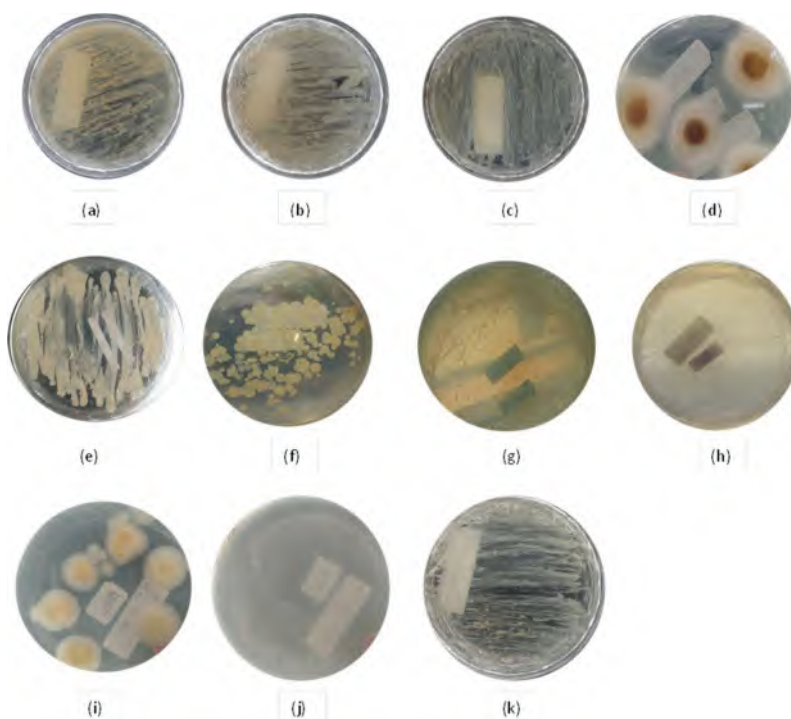
### 3.2. Skrining aktivitas antibakteri dengan uji antagonis

Uji antagonis dilakukan sebagai skrining awal adanya aktivitas antibakteri pada 11 isolat fungi. Hasil uji antagonis merupakan acuan sampel pada pengujian antibakteri selanjutnya menggunakan mikrodilusi. Parameter pada uji antagonis adalah diameter zona hambat yang ditandai dengan ada atau tidaknya zona bening disekitar isolat. Adanya zona bening

mengindikasikan bahwa isolat fungi tanah mengekskresikan metabolit yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus*, sedangkan tidak adanya zona bening di sekitar isolat fungi diindikasikan bahwa jumlah metabolit sekunder yang dihasilkan belum mencukupi atau tidak terdapat metabolit sekunder yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri (Balouiri *et al.*, 2016). Hasil yang menunjukkan dari 11 isolat fungi terdapat 6 isolat fungi memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* (Tabel 2).



**Gambar 1.** Kultur awal fungi tanah muara Desa Katialada pada media Potato Dextrese Agar (PDA).



**Gambar 2.** Hasil isolasi fungi tanah muara Desa Katialada pada media Potato Dextrese Agar (PDA). Keterangan = (a) IS2-BTG6-1-1, (b) IS3-BTG6-1-2-1, (c) IS3-BTG6-1-2-2, (d) IS3-BTG6-1-3-1, (e) IS3-BTG6-1-3-2, (f) IS3-BTG6-1-4, (g) RE IS1-BTG6-2, (h) IS2-BTG6-3-1, (i) IS3-BTG6-3-2-1, (j) IS3-BTG6-3-2-2, (k) IS2-BTG6-3-3.

**Tabel 1.** Karakteristik makroskopis isolat fungi tanah muara Desa Katialada.

| Kode isolat fungi | Ciri-Ciri Makroskopis  |
|-------------------|--|
| IS2-BTG6-1-1      | Warna kuning sedikit kecoklatan, bertekstur halus.   |
| IS3-BTG6-1-2-1    | Warna putih kekuningan, bertekstur kasar, terdapat serabut di bagian tepi.                       |
| IS3-BTG6-1-2-2    | Warna putih kekuningan, bertekstur halus.  |
| IS3-BTG6-1-3-1    | Seluruh permukaan koloni tertutup oleh hifa berwarna putih.                                      |
| IS3-BTG6-1-3-2    | Berwarna putih kekuningan, bertekstur kasar, koloni tumbuh membentuk bulatan kecil.              |
| IS3-BTG6-1-4-1    | Warna putih kekuningan, membentuk lapisan serabut pada bagian atas jamur, tumbuh terpisah pisah. |
| RE IS1-BTG 6-2    | Berwarna putih kekuningan, sedikit keruh dan bertekstur halus.                                   |
| IS2-BTG6-3-1      | Berwarna putih kekuningan, keruh, dan bertekstur halus   |
| IS3-BTG6-3-2-1    | Spora berwarna kuning dan dikelilingi hifa berwarna putih.                                       |
| IS3-BTG6-3-2-2    | Berwarna putih keruh, bertekstur halus   |
| IS2-BTG6-3-3      | Berwarna putih kekuningan, bertekstur kasar terdapat bentuk menyerupai serbuk.                   |

### 3.3. Fermentasi dan ekstraksi metabolit sekunder

Fermentasi merupakan proses memperbanyak biomassa dan produksi metabolit fungi tanah yang dapat dipengaruhi oleh lama waktu fermentasi, pH, dan suhu (Ramar *et al.*, 2019). Waktu fermentasi dipilih pada saat akhir fase logaritmik dan awal pertumbuhan stasioner pada fungi yakni antara 7-14 hari, dan dipilih hari ke-14 karena fungi dapat menghasilkan metabolit secara maksimal pada hari ke-14 (Bhattacharyya & Jha, 2011). Pada hari ke-14 fungi memasuki fase stasioner atau fase stagnan dimana terdapat akumulasi pertumbuhan fungi dan menipisnya nutrisi yang memungkinkan sel fungi menghasilkan bioproduk yang berguna untuk mempertahankan hidupnya, perubahan bentuk fungi dan warna media yang terjadi saat proses fermentasi juga menunjukkan bahwa fungi telah menghasilkan metabolit sekunder (Swapna & Lalh, 2017). Proses fermentasi isolat fungi tanah selama 14 hari mampu menghasilkan metabolit-metabolit sekunder yang kemudian akan diekstraksi dengan pelarut organik etil asetat untuk didapatkan ekstraknya. Proses ekstraksi dilakukan untuk memisahkan komponen senyawa analit dari sampel menggunakan pelarut yang sesuai. Perolehan rendemen isolat hasil ekstraksi fungi tanah muara *Desa Katialada* disajikan pada Tabel 3.

### 3.4. Skrining kandungan kimia

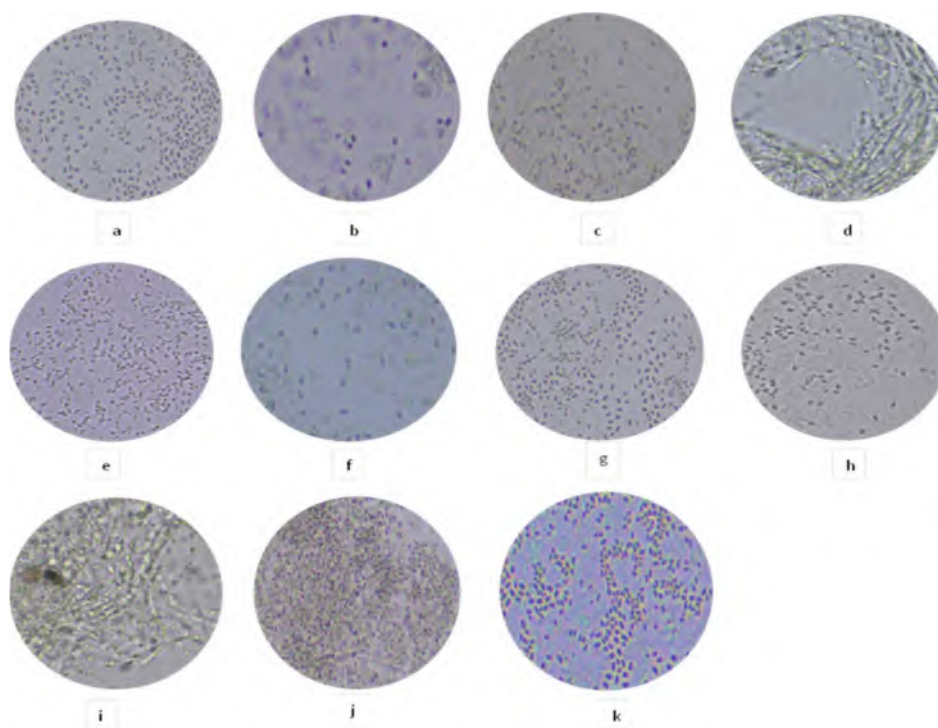
#### 3.4.1. Deteksi golongan alkaloid

Reagen Dragendorff digunakan sebagai penampak noda pada lempeng KLT yang telah dielusi untuk menunjukkan ada atau tidaknya senyawa alkaloid. Hasil pewarnaan dengan Dragendorff pada lempeng KLT dapat dilihat pada Gambar 4. Senyawa alkaloid akan ditunjukkan munculnya noda jingga pada KLT (Shaikh & Patil, 2020). Noda berwarna jingga yang tidak muncul dalam penelitian ini menunjukkan, tidak ada isolat yang memiliki senyawa alkaloid. Hal ini dapat disebabkan tidak ada alkaloid yang tertarik pada saat ekstraksi atau sedikitnya jumlah alkaloid yang dihasilkan pada saat proses fermentasi berlangsung. Penelitian yang dilakukan oleh (Widyawati *et al.*, 2014) menunjukkan bahwa golongan senyawa alkaloid

banyak ditarik oleh pelarut polar seperti air, metanol, dan etanol. Pelarut semi polar seperti etil asetat dan pelarut non polar seperti n-heksana hanya sedikit menarik senyawa golongan alkaloid. Hal tersebut dikarenakan alkaloid memiliki banyak jenis dengan sifat polaritas yang berbeda-beda, sehingga diperlukan pengujian lebih lanjut untuk ekstraksi menggunakan pelarut dengan sifat polaritas yang berbeda untuk mencoba menarik senyawa golongan alkaloid.

**Tabel 2.** Hasil uji antagonis isolat fungi tanah muara desa Katialada. Keterangan = Terdapat zona bening (+), Tidak terdapat zona bening (-).

| Kode isolat fungi | Hasil Uji | Diameter Zona Hambat (mm) |
|-------------------|-----------|---------------------------|
| IS2-BTG6-1-1      | +         | 14,53                     |
| IS3-BTG6-1-2-1    | +         | 10,55                     |
| IS3-BTG6-1-2-2    | +         | 14,45                     |
| IS3-BTG6-1-3-1    | -         | -                         |
| IS3-BTG6-1-3-2    | +         | 15,10                     |
| IS3-BTG6-1-4-1    | -         | -                         |
| IS3-BTG6-1-4-2    | -         | -                         |
| RE IS1-BTG 6-2    | -         | -                         |
| IS2-BTG6-3-1      | -         | -                         |
| IS3-BTG6-3-2-1    | +         | 8,82                      |
| IS3-BTG6-3-2-2    | -         | -                         |
| IS2-BTG6-3-3      | +         | 15,27                     |



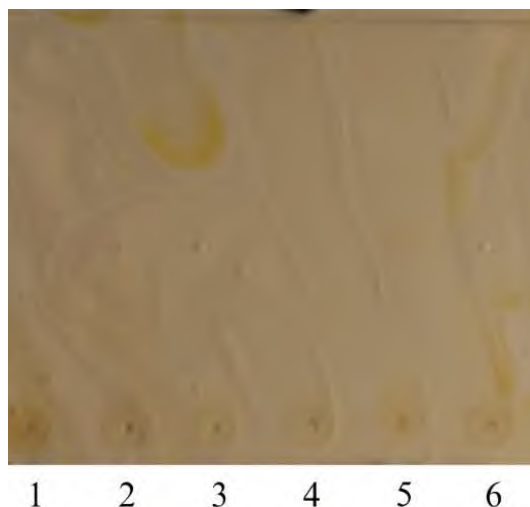
**Gambar 3.** Hasil mikroskopis isolat fungi tanah muara Desa Katialada pada media Potato Dextrose Agar (PDA). Keterangan = (a) IS2-BTG6-1-1, (b) IS3-BTG6-1-2-1, (c) IS3-BTG6-1-2-2, (d) IS3-BTG6-1-3-1, (e) IS3-BTG6-1-3-2, (f) IS3-BTG6-1-4, (g) RE IS1-BTG6-2, (h) IS2-BTG6-3-1, (i) IS3-BTG6-3-2-1, (j) IS3-BTG6-3-2-2, (k) IS2-BTG6-3-3.

**Tabel 3.** Hasil rendemen ekstrak fungi tanah muara Desa Katialada.

| Kode Isolat Fungi | Volume Media | Bobot ekstrak (g) | % Rendemen |
|-------------------|--------------|-------------------|------------|
| IS2-BTG6-1-1      | 180          | 0,0079            | 0,0044     |
| IS3-BTG6-1-2-1    | 178          | 0,2039            | 0,1145     |
| IS3-BTG6-1-2-2    | 182          | 0,0150            | 0,0082     |
| IS3-BTG6-1-3-2    | 169          | 0,0190            | 0,0112     |
| IS3-BTG6-3-2-1    | 179          | 0,0074            | 0,0041     |
| IS2-BTG6-3-3      | 185          | 0,0300            | 0,0162     |

#### 3.4.2. Deteksi golongan terpenoid

Reagen Vanilin-Sulfat dapat digunakan untuk mendeteksi beberapa senyawa diantaranya senyawa steroid atau terpenoid dan fenolat. Gambar 5, menunjukkan hasil pewarnaan menggunakan reagen Vanilin-Sulfat. Hasil tersebut menunjukkan adanya noda berwarna ungu, dimana munculnya noda ungu menunjukkan adanya senyawa golongan terpenoid atau steroid dalam isolat tersebut, dan tidak terdapat senyawa golongan fenolat karena tidak menunjukkan adanya noda berwarna merah muda (Parwanto & Wibowo, 2015). Dari semua isolat yang telah diuji, semua isolat menunjukkan adanya senyawa terpenoid.



**Gambar 4.** Hasil deteksi golongan senyawa alkaloid pada ekstrak fungi tanah muara Desa Katialada. *Keterangan* = (1) IS2-BTG6-1-1, (2) IS3-BTG6-1-2-1, (3) IS3-BTG6-1-2-2, (4) IS3-BTG6-1-3-2, (5) IS3-BTG6-3-2-1, (6) IS2-BTG6-3-3.

#### 3.5. Uji aktivitas antibakteri metode mikrodilusi

Uji aktivitas antibakteri metode mikrodilusi dilakukan untuk mengetahui persentase penghambatan ekstrak etil asetat isolat fungi tanah muara Desa Katialada terhadap bakteri uji *S. aureus*. Media yang direkomendasikan oleh CLSI dalam pengujian adalah media *Cation Adjusted Mueller Hinton Broth* (CAMHB). Penggunaan CAMHB bertujuan untuk standarisasi kadar kation seperti  $Mg^{2+}$  dan  $Ca^{2+}$ , karena dengan adanya penambahan kation pada media MHB dapat meningkatkan integritas dinding sel bakteri sehingga bakteri tidak mudah mengalami resistensi dan dapat dihambat pertumbuhannya dengan lebih efektif (Hackel *et al.*, 2019).

Penggunaan kontrol positif dan negatif bertujuan sebagai acuan untuk menilai validitas hasil pengujian. Dalam studi ini, gentamisin dipilih sebagai kontrol positif karena merupakan antibiotik yang telah terbukti efektif, sedangkan DMSO digunakan sebagai kontrol negatif karena tidak memiliki aktivitas antimikroba. Mengacu pada pedoman dari Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), kontrol positif yang digunakan harus mampu menghasilkan tingkat penghambatan minimal sebesar 80% dalam metode uji mikrodilusi, sehingga dapat memastikan bahwa metode uji yang diterapkan berjalan dengan baik dan hasilnya dapat dipercayai (CLSI, 2012). Hasil persentase penghambatan dari uji aktivitas antibakteri metode mikrodilusi ekstrak etil asetat isolat fungi tanah muara Desa Katialada terhadap bakteri uji *S. aureus* (Tabel 4), pada pengujian ini Gentamisin dengan konsentrasi 1  $\mu\text{g}/\text{m}$  digunakan sebagai kontrol positif yang memiliki nilai persentase penghambatan sebesar 99,3 %. Konsentrasi 1% DMSO digunakan sebagai kontrol negatif dalam pengujian mikrodilusi. Dari hasil uji mikrodilusi kali ini DMSO sebagai kontrol negatif diketahui memiliki persen penghambatan sebesar 8,5 % hal tersebut sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa DMSO merupakan kosolven jenis surfaktan yang mampu memberikan penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri (Kirkwood *et al.*, 2018). Nilai persentase penghambatan DMSO tidak mempengaruhi besarnya persentase penghambatan ekstrak etil asetat fungi tanah, karena pada rumus perhitungan persen penghambatan DMSO telah menjadi pengurang, sehingga besarnya persen penghambatan ekstrak etil asetat fungi tanah muara sudah bersih dari persen penghambatan DMSO terhadap bakteri uji. Larutan uji yang digunakan adalah larutan ekstrak etil asetat hasil fermentasi fungi tanah dengan konsentrasi 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  yang dilarutkan pada media CAMHB dengan bantuan kosolven DMSO 1%.



**Gambar 5.** Hasil deteksi golongan senyawa Terpenoid pada ekstrak fungi: (1) IS2-BTG6-1-1, (2) IS3-BTG6-1-2-1, (3) IS3-BTG6-1-2-2, (4) IS3-BTG6-1-3-2, (5) IS3-BTG6-3-2-1, (6) IS2-BTG6-3-3.

Hasil pengujian aktivitas antibakteri pada penelitian ini menunjukkan adanya aktivitas penghambatan oleh keenam ekstrak etil asetat fungi tanah dengan bakteri uji *Staphylococcus aureus*. Nilai persen penghambatan secara berurutan dari terbesar hingga terkecil adalah IS2-BTG6-3-3 ( $59,2 \pm 4,8\%$ ), IS3-BTG6-1-2-2 ( $47,8 \pm 2,6\%$ ), IS3-BTG6-1-3-2 ( $42,8 \pm 3,1\%$ ), IS3-BTG6-1-2-1 ( $41,8 \pm 2,9\%$ ), IS2-BTG6-3-2-1 ( $41,1 \pm 4,4\%$ ), dan IS2-BTG6-1-1 ( $34,6 \pm 2,4\%$ ). Adanya perbedaan hasil persen penghambatan pada masing-masing ekstrak dapat terjadi karena adanya perbedaan kandungan golongan senyawa yang berperan dalam antibakteri serta jumlah senyawa yang terkandung didalam masing-masing ekstrak. Hasil persentase penghambatan pada ekstrak dengan kode IS2-BTG6-3-3 memiliki nilai terbesar yang berbanding lurus dengan besarnya zona hambat pada saat dilakukan uji antagonis. IS2-BTG6-3-3 memiliki persen penghambatan lebih dari 50%, yang artinya diduga *inhibitory concentration* (IC50) berada kurang dari 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (CLSI, 2012), sehingga hal ini dapat diteliti lebih lanjut untuk penentuan IC50 dari isolat tersebut. Ekstrak dengan kode IS2-BTG6-1-1 memiliki persentase penghambatan terkecil (Tabel 3) yang berbanding lurus terhadap jumlah rendemen ekstrak yang paling kecil diantara semua ekstrak, hal tersebut diduga bahwa jumlah senyawa metabolit sekunder pada ekstrak yang dihasilkan sedikit dan tidak terlalu poten dalam aktivitas menghambat bakteri uji.

Hasil skrining kandungan senyawa ekstrak yang didapatkan, semua ekstrak menunjukkan adanya senyawa golongan terpenoid. Beberapa metabolit sekunder fungi salah satunya terpenoid dikenal umum memiliki aktivitas antibakteri. Senyawa bisabolane yang merupakan sesquiterpenoid menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap beberapa bakteri salah satunya adalah *S. aureus* (Jiang *et al.*, 2020). Terpenoid dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba dengan menghambat proses biosintesis bakteri dan mengganggu membran lipid sehingga menyebabkan kebocoran dari liposom bakteri (Mujeeb *et al.*, 2014). Senyawa terpenoid pada enam ekstrak etil asetat fungi tanah muara diduga memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk benar-benar memastikan golongan senyawa apa yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*.

**Tabel 4.** Perentase penghambatan kontrol positif, kontrol negatif, dan ekstrak etil asetat fungi tanah muara Desa Katialada.

| Kontrol dan Kode Fungi       | Konsentrasi                 | Rerata penghambatan pertumbuhan bakteri (%) | SD (%) | CV (%) |
|------------------------------|-----------------------------|---|--------|--------|
| Kontrol Positif (Gentamisin) | 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$   | 99,3 %                                      | 0,6    | 06     |
| Kontrol negatif (DMSO)       | 1 %                         | 8,5 %                                       | 1,1    | 13,4   |
| IS2-BTG6-1-1                 | 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 34,6  | 2,4    | 7,0    |
| IS3-BTG6-1-2-1               | 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 42,8  | 3,1    | 7,2    |
| IS3-BTG6-1-2-2               | 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 41,1  | 4,4    | 10,7   |
| IS3-BTG6-1-3-2               | 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 41,8  | 2,9    | 6,9    |
| IS3-BTG6-3-2-1               | 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 47,8  | 2,6    | 5,4    |
| IS2-BTG6-3-3                 | 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | 59,2  | 4,8    | 8,2    |

#### 4. KESIMPULAN

Sebanyak 11 isolat fungi tanah muara mangrove berhasil dikultur dan menunjukkan karakteristik 9 fungi khamir dan dua fungi kapang. Dari 11 isolat terdapat enam isolat yang menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dibuktikan dengan hasil uji antagonis dan mikrodilusi. Dari hasil uji mikrodilusi, aktivitas antibakteri terbesar dimiliki oleh IS2-BTG6-1-1 dan dilanjutkan secara berurutan IS3-BTG6-1-3-2, IS2-BTG6-3-3, IS3-BTG6-1-2-1, IS3-BTG6-1-2-2, IS2-BTG6-3-3. Pada keenam ekstrak. Isolat IS2-BTG6-1-1 memiliki % penghambatan di atas 50%, artinya nilai IC<sub>50</sub> kedua ekstrak tersebut ada di bawah 100 µg/mL. Untuk mendapatkan senyawa antibakteri baru, diperlukan adanya penilitan lanjutan terkait determinasi keenam spesies fungi serta isolasi senyawa yang bereperan sebagai antibakteri.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Drug Utilisation Discovery Research Group, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, dan Politeknik Kelautan dan Perikanan Bitung atas dukungan fasilitas penelitian antibakteri.

#### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini

#### DAFTAR PUSTAKA

- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bhattacharyya, P., & Jha, D. K. (2011). Optimization of cultural conditions affecting growth and improved bioactive metabolite production by a subsurface *Aspergillus* strain. *Int. j. Appl. Biol. Pharm*, 2(4), 133–143.
- Black, W. D. (2020). A comparison of several media types and basic techniques used to assess outdoor airborne fungi in Melbourne, Australia. *Plos One*, 15(12), e0238901.
- CDC. (2015). *Staphylococcus aureus in Healthcare Settings*. Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/staphylococcus-aureus/about/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/hai/organisms/staph.html](https://www.cdc.gov/staphylococcus-aureus/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/hai/organisms/staph.html) [Accessed 15th June 2022].
- CLSI. (2012). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard — Ninth Edition* (Vol. 32, Issue 2).
- Dhanapal, T., Ram Kumar, A., Ramar, R., Balakumar, B., & Kumaresan, S. (2018). IN VITRO ANTI-BACTERIAL ACTIVITY OF THE SOIL FUNGAL METABOLITES. *International Research Journal Of Pharmacy*, 9(11), 175–181. DOI:[10.7897/2230-8407.0911279](https://doi.org/10.7897/2230-8407.0911279).
- Hackel, M. A., Tsuji, M., Yamano, Y., Echols, R., Karlowsky, J. A., & Sahn, D. F. (2019). Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 94(4), 321–325.
- Jiang, M., Wu, Z., Guo, H., Liu, L., & Chen, S. (2020). A Review of Terpenes from Marine-Derived Fungi: 2015–2019. *Marine Drugs*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/md18060321>
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*,

- 33(3), 300.
- Keller, N. P. (2019). Fungal secondary metabolism: regulation, function and drug discovery. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 167–180.
- Kirkwood, Z. I., Millar, B. C., Downey, D. G., & Moore, J. E. (2018). Antimicrobial effect of dimethyl sulfoxide and N, N-Dimethylformamide on Mycobacterium abscessus: Implications for antimicrobial susceptibility testing. *International Journal of Mycobacteriology*, 7(2), 134–136. [https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_35\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_35_18)
- Loganathachetti, D. S., Poosakkannu, A., & Muthuraman, S. (2017). Fungal community assemblage of different soil compartments in mangrove ecosystem. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9.
- Mujeeb, F., Bajpai, P., & Pathak, N. (2014). Phytochemical evaluation, antimicrobial activity, and determination of bioactive components from leaves of Aegle marmelos. *BioMed Research International*, 2014, 1–11.
- Nevalainen, H., Kautto, L., & Te'o, J. (2014). Methods for isolation and cultivation of filamentous fungi. *Environmental Microbiology: Methods and Protocols*, 3–16.
- Parwanto, D., & Wibowo, M. A. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan Dan Sitotoksitas Fraksi Daun Kentutan (*Paederia foetida* L.). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 4(1), 1–6.
- Pinheiro, E. A. A., Pina, J. R. S., Paixão, L. K. O., Siqueira, J. E. S., Feitosa, A. O., Carvalho, J. M., Marinho, P. S. B., Marinho, A. M. R., & others. (2018). Chemical constituents and antimicrobial activity of soil fungus *Aspergillus* sp. FRIZ12. *Revista Virtual de Quimica*, 10(5), 1438–1445.
- Ramar, R., Dhanapal, T., Ram Kumar, A., Balakumar, B., & Kumaresan, S. (2019). Bio-Activity of Secondary Metabolites Extracted From Soil Fungi. *International Journal of Scientific Research and Reviews*, 8(2), 887–901.
- Rasigade, J.-P., & Vandenesch, F. (2014). *Staphylococcus aureus*: A pathogen with still unresolved issues. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 510–514. DOI: [10.1016/j.meegid.2013.08.018](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.08.018)
- Reddy, C. A., Beveridge, T. J., Breznak, J. A., Marzluf, G. A., Schmidt, T. M., & Snyder, L. R. (2014). Introduction to Mycology. In *Methods for General and Molecular Microbiology* (pp. 925–928). ASM Press.
- Shaikh, J., & Patil, M. (2020). Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *Internatinal Journal of Chemical Studies*, 8(2), 603–608. <https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834>
- Swapna, P. K., & Lalach, P. D. (2017). Fungal Biodiversity of a Library and Cellulolytic Activity of Some Fungi. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78(6), 849–854.
- Thatoi, H., Behera, B. C., & Mishra, R. R. (2013). Ecological role and biotechnological potential of mangrove fungi: a review. *Mycology*, 4(1), 54–71. <https://doi.org/10.1080/21501203.2013.785448>
- WHO. (2018). *Antimicrobial Resistance*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Accessed 15th June 2022].
- WHO. (2020). *The Top 10 Cause Death: Indonesia*. World Health Organization. [who.int/mortality-and-global-health-estimates/leading-cause-of-death](https://www.who.int/mortality-and-global-health-estimates/leading-cause-of-death) [Accessed 15th June 2022].
- Widyawati, P. S., Budianta, T. D. W., Kusuma, F. A., & Wijaya, E. L. (2014). Difference of solvent polarity to phytochemical content and antioxidant activity of *Pluchea indicia* less leaves extracts. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 6(4), 850–855.

## ***Narrative Review: Kandungan Senyawa Sekunder dan Aktivitas Antibakteri Spesies Pepaya (*Carica papaya*) dan Carica (*Vasconcellea pubescens*)***

*Narrative Review: Secondary Metabolite Compound Content and Antibacterial Activity of Papaya (*Carica papaya*) and Carica (*Vasconcellea pubescens*) Species*

**Nur Anisa Rahma<sup>1,2</sup>, Diniatik Diniatik<sup>1\*</sup> dan Ika Yuni Astuti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, STIKES Muhammadiyah Wonosobo, Wonosobo, Indonesia

\*Corresponding author: [diniatik@yahoo.com.au](mailto:diniatik@yahoo.com.au)

**Diterima:** 8 Juni 2024; **Disetujui:** 14 Juli 2025; **Dipublikasi:** 1 Agustus 2025

### **Abstrak**

Famili *Caricaceae* terdiri dari sekitar 35 spesies dalam 6 genus, termasuk *Carica papaya* dan *Vasconcellea pubescens* yang banyak dibudidayakan. Berbagai bagian tumbuhan seperti biji, buah, kulit, daun, dan akar mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin yang berpotensi sebagai antibakteri. Artikel ini bertujuan mengkaji kandungan senyawa metabolit sekunder dan aktivitas antibakteri dari *C. papaya* dan *V. pubescens*. Kajian disusun sebagai *narrative review* berdasarkan 134 artikel yang disaring melalui kriteria inklusi dan eksklusi, menghasilkan 20 artikel untuk dianalisis secara deskriptif. Aspek yang ditinjau meliputi spesies tanaman, bagian yang digunakan, senyawa aktif, metode uji antibakteri, dan efektivitasnya. Sumber berasal dari jurnal nasional dan internasional. Hasil review menunjukkan bahwa daun dan biji merupakan bagian paling sering dimanfaatkan sebagai antibakteri. Kandungan senyawa aktif meliputi fenolik, flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Metode uji antibakteri yang digunakan antara lain difusi agar (sumur dan cakram), uji kertas disk, pelat racun, dan metode spread plate. Bakteri yang dihambat mencakup gram positif (*Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*) dan gram negatif (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Vibrio parahaemolyticus*, *V. vulnificus*).

**Kata Kunci:** Antibakteri; *Caricaceae*; Fitokimia; Senyawa aktif

### **Abstract**

*The Caricaceae family comprises approximately 35 species across six genera, including Carica papaya and Vasconcellea pubescens, which are widely cultivated. Various parts of these plants, such as seeds, fruits, bark, leaves, and roots, contain secondary metabolites including flavonoids, alkaloids, saponins, and tannins, which possess potential antibacterial properties. This article aims to review the secondary metabolite content and antibacterial activity of C. papaya and V. pubescens. The study is presented as a narrative review based on 134 scientific articles screened using inclusion and exclusion criteria, resulting in 20 articles selected for descriptive analysis. The review focuses on plant species, parts used, active compounds, antibacterial test methods, and antibacterial efficacy. Sources include both national and international journals. The results show that leaves and seeds are the most commonly used*

*plant parts for antibacterial purposes. The main active compounds identified are phenolics, flavonoids, alkaloids, saponins, tannins, and triterpenoids. Antibacterial testing methods include agar diffusion (well and disc), paper disc diffusion, poisoned plate, and spread plate methods. The inhibited bacteria include gram-positive species (Bacillus cereus, B. subtilis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Clostridium perfringens, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes) and gram-negative species (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella enteritidis, S. typhimurium, Shigella sonnei, Vibrio parahaemolyticus, V. vulnificus).*

**Keywords:** *Antibacterial; Caricaceae; Phytochemicals; Active compounds*

## 1. PENDAHULUAN

Infeksi yang disebabkan oleh pertumbuhan bakteri dapat dihambat dengan menggunakan antibakteri. Antibakteri adalah senyawa atau zat yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) dan membunuh bakteri yang patogen (bakterisidal) (Magani *et al.*, 2020). Pada saat ini penggunaan antibiotik hanya mampu menghambat atau membunuh bakteri sensitif saja, hal ini meningkatkan efek resistensi dari antibiotik tersebut yang pada akhirnya penggunaan antibiotik tidak lagi menjadi efektif (Zahki, 2023). Meningkatnya resistensi bakteri terhadap obat-obatan antibiotik memacu upaya untuk diciptakan alternatif obat antibakteri salah satunya dengan menggunakan bahan baku yang berasal dari alam, senyawa antibakteri yang berasal dari bahan alam memiliki potensi untuk dikembangkan karena dapat menjadi alternatif yang lebih aman, murah, ramah lingkungan, dan efektif untuk mengatasi infeksi bakteri dengan spektrum aktivitas yang lebih luas (Zahki, 2023).

Tingginya minat terhadap senyawa pada tumbuhan dibuktikan dari banyaknya artikel yang membahas berbagai aspek senyawa pada tanaman (Proestos *et al.*, 2006). *Caricaceae* merupakan famili kecil tumbuhan berbunga dimana terdiri dari sekitar 35 spesies dalam 6 genus. *C. papaya* merupakan salah satu spesies yang paling umum dan dapat ditanam secara luas di seluruh daerah tropis dunia dimana tidak hanya buahnya yang dapat dikonsumsi dan bergizi tetapi juga karena mengandung enzim *papain* yang banyak digunakan dalam obat-obatan. Selain *C. papaya* spesies lain yang memiliki buah yang dapat dikonsumsi dan menghasilkan papain yaitu *V. pubescens* menunjukkan karakteristik menjanjikan untuk eksploitasi ekonomi lebih lanjut untuk pengembangan tanaman baru (Carvalho, 2013). Metabolit sekunder yang biasa ditemukan pada famili *Caricaceae* seperti flavonoid, saponin, alkaloid, polifenol, tanoin, dan triterpenoid dimana beberapa dari senyawa ini dapat berpotensi sebagai antibakteri (Minarno, 2015).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan terkait tanaman dari Famili *Caricaceae* salah satunya sebagai antibakteri, yaitu seperti penelitian yang dilakukan oleh Rakholiya *et al.*, (2014) pada buah dan kulit *C. papaya* menunjukkan ekstrak memiliki daya hambat sebesar 36% terhadap bakteri gram positif, 84% terhadap bakteri gram negatif dan 75% terhadap fungi. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Hussain *et al.*, (2017) dimana diketahui bahwa ekstrak dari daun *C. papaya* menunjukkan sifat antibakteri yang baik pada *S. aureus* dan mengurangi pertumbuhan bakteri. Serta telah dilakukan review artikel terkait *C. papaya* oleh Fajriyah *et al.*,

(2021) yang diperoleh hasil review pada ekstrak biji dan daun *C. papaya* yang dibuat nanokapsul sebagai antifertilitas. Dari penelitian yang telah dilakukan sebagian besar tanaman dalam famili *Caricaceae* yang diteliti untuk pengembangan obat-obatan yaitu tanaman Spesies *C. papaya*, sedangkan spesies lain yaitu *V. pubescens* yang menunjukkan karakteristik menjanjikan juga berpotensi untuk pengembangan terkait obat-obatan. Oleh karena itu aspek yang akan dibahas pada *narrative review* ini mencakup spesies tanaman dalam famili *Caricaceae* yaitu Spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* yang memiliki potensi sebagai antibakteri, bagian tanaman yang digunakan, senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan, dan metode pengujian antibakteri. Sehingga pada *narrative review* ini berbeda dengan ulasan yang dilakukan oleh Fajriyah *et al.*, tahun 2021.

Penelitian terkait aktivitas antibakteri pada beberapa bagian tanaman, terutama famili *Caricaceae* memiliki potensi besar untuk menghasilkan kandidat pengobatan antibakteri baru yang aman dan efektif untuk melawan infeksi bakteri. Hal ini dikarenakan beberapa jenis tanaman dengan famili *Caricaceae* dianggap memiliki potensi bernilai ekonomis dan dapat digunakan sebagai tanaman obat seperti yang ditinjau dalam beberapa penelitian. Sehingga artikel ini bertujuan untuk membahas bagian-bagian tanaman Spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* dalam famili *Caricaceae* seperti biji, buah, kulit, daun, batang hingga akar yang berpotensi memiliki aktivitas antibakteri sehingga dari beberapa bagian tanaman tersebut dapat diketahui potensinya sebagai antibakteri.

## 2. BAHAN DAN METODE

Data yang disajikan dalam *narrative review* ini diambil dari database online PubMed, Sciencedirect, Open Knowledge Maps, SpringerLink, dan Google Scholar. Istilah yang digunakan dalam pencarian yaitu sebagai berikut: “*Caricaceae*”, “*Antibacterial*”, “*Active Compound*”, “*Phytochemical*”, “*Carica papaya*”, dan “*Vasconcellea pubescens*”, dengan operator yang digunakan “*AND*” dan “*OR*”.

Sampel pada penelitian ini menggunakan artikel Internasional dan artikel Nasional, dengan kriteria yang mencakup kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang digunakan untuk menentukan dapat atau tidak sampel tersebut digunakan. Kriteria inklusi meliputi: artikel Internasional dan artikel Nasional membahas kandungan senyawa metabolit sekunder dan aktivitas antibakteri dari tanaman famili *Caricaceae*, artikel primer, artikel terbitan tahun 2014-2024 dan artikel *open access* dalam bentuk *full text*. Kriteria eksklusi meliputi: artikel literatur review atau artikel systematic literatur review dan artikel yang tidak *open access* dalam bentuk *full text*. Hasil skrining dari 134 artikel digunakan 20 artikel yang akan direview pada *narrative review* ini (Fajriyah *et al.*, 2021).

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

*Caricaceae* merupakan keluarga tumbuhan berbunga kecil dengan sekitar 35 spesies dimana sebagian besar anggota dalam famili *Caricaceae* merupakan pohon atau semak, semua spesies menghasilkan lateks yang berwarna putih atau kuning muda, daun bervariasi dari utuh hingga lobus dalam atau palmate, bunga bersifat monoklin (berkelamin tunggal), dan buahnya

berupa buah beri dengan banyak biji dimana bijinya dikelilingi oleh arillus (salut biji) yang berlendir (Carvalho, 2013).

Dari beberapa literatur penelitian terkait dari Spesies *C. papaya* dan *C. pubescens* Lenne & K. Koch. atau nama umum ilmiahnya *V. pubescens* dalam famili *Caricaceae* memiliki potensi aktivitas antibakteri dibandingkan dengan spesies lainnya. Hal ini dapat terjadi karena studi ekologi, morfologi, dan genetik *Caricaceae* liar selain *C. papaya* dan *V. pubescens* masih sedikit, program penelitian famili *Caricaceae* berfokus sepenuhnya pada hibridisasi antara spesies pepaya dan carica (pepaya dataran tinggi) (Carvalho, 2013). Spesies tanaman dari Spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* dalam Famili *Caricaceae* yang memiliki potensi aktivitas antibakteri (Tabel 1).

Bakteri adalah mikroba prokariotik uniseluler yang berkembang biak secara aseksual dengan cara pembelahan pada sel (Suryani & Taupiqurrahman, 2021). Bakteri gram positif merupakan bakteri yang memiliki struktur dinding sel yang mengandung peptidoglikan yang tebal, pada saat pewarnaan gram berwarna ungu yang disebabkan kompleks zat warna kristal violet-yodium tetap dipertahankan meski telah diberi larutan alkohol, sedangkan untuk bakteri gram negatif merupakan bakteri yang memiliki struktur dinding sel yang mengandung lipid tinggi, pada saat pewarnaan gram berwarna merah yang disebabkan kompleks zat warna larut pada saat pemberian larutan alkohol sehingga menghasilkan warna merah dengan penambahan safranin (Nurhidayati et al., 2015). Tabel studi literatur potensi aktivitas antibakteri dari spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* dalam Famili *Caricaceae* terhadap berbagai spesies bakteri (Tabel 2).

### 3.1. Deskripsi spesies tanaman famili *Caricaceae* yang berpotensi antibakteri

Famili *Caricaceae* terdiri dari 6 genus yang berisi 35 spesies, dua genus tersebut yaitu *Carica* L. dan *Horovitzia* Badillo bersifat monospesifik, tiga genus tambahan *Cylicomorpha* Urban, *Jacaratia* A. DC, dan *Jarilla* Rusby. Genus terbesar *Vasconcellea* Saint-Hilaire mencakup 20 spesies dan 1 hibrida, tersebar dari Ekuador hingga Peru. Awalnya, *Vasconcellea* termasuk dalam genus *Carica*, namun analisis molekuler menunjukkan bahwa keduanya tidak monofiletik, sehingga *Vasconcellea* ditetapkan sebagai genus tersendiri (Tineo et al., 2020).

Spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* memiliki potensi antibakteri menurut beberapa kajian dari artikel penelitian. Tumbuhan carica termasuk ke dalam genus *Vasconcellea* bercirikan daun sederhana, berlobus, atau lobus palem dengan 5–6 urat utama, bunga memiliki mahkota dengan lobulus melengkung ke kiri, kepala putik linier, ovarium lima lokus, dan bakal biji tersebar dalam dua bagian (Tineo et al., 2020). Pepaya merupakan buah sukulen yang masuk dalam famili *Caricaceae* tanaman ini tumbuh di daerah tropis dan subtropis dimana diperoleh dari persilangan secara alami *Carica peltate* Hook. dan Arn. dengan buah matang yang manis dan harum, serta buah mentah yang dapat dimasak seperti labu siam (Febjislami et al., 2018).

**Tabel 1.** Potensi aktivitas antibakteri spesies tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens* dalam Famili *Caricaceae*.

| Tanaman  | Bagian   | Kontrol Positif                           | Senyawa Metabolit Sekunder  | Metode Pengujian                     | Peneliti (Tahun)                 |
|--|--|---|---|--------------------------------------|----------------------------------|
| Carica ( <i>C. pubescens</i> Lenne&K.Koch.) atau ( <i>V. pubescens</i> ) | Kulit dan Biji                                 | <i>Penicillin, gentamicin, ampicillin</i> | <b>Fraksi etil asetat:</b> flavonoid, alkaloid, dan fenol.<br><b>Fraksi n-heksana:</b> alkaloid dan tanin.  | Metode difusi agar                   | (Sugiyarto <i>et al.</i> , 2018) |
| Carica ( <i>C. pubescens</i> Lenne&K.Koch.) atau ( <i>V. pubescens</i> ) | Buah   | Sabun pepaya produksi Lab. Farmasi RDL    | Saponin, flavonoid, dan senyawa antibakteri (polifenol: tanin dan triterpenoid)   | Metode difusi agar/sumur             | (Ainiyah <i>et al.</i> , 2023)   |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Kulit  | <i>Tetracycline hydrochlorid</i>          | Fenolik dan Flavonoid   | Metode difusi cakram                 | (Asri <i>et al.</i> , 2022)      |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Akar, kulit buah, daging buah, biji buah, daun | <i>Ciprofloxacin</i>                      | Fenol dan Flavonoid   | Metode difusi cakram                 | (Asgar <i>et al.</i> , 2016)     |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Biji   | <i>Chloramphenicol</i>                    | Fenol dan Flavonoid   | Metode difusi cakram                 | (Hartanti & Hidayati, 2023)      |
| Carica ( <i>C. pubescens</i> Lenne&K.Koch.) atau ( <i>V. pubescens</i> ) | Biji   | <i>Chloramphenicol</i>                    | Alkaloid, Tanin, Flavonoid, Terpenoid, Fenol  | Metode difusi agar                   | (Wijayanti <i>et al.</i> , 2017) |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Daun   | -   | Alkaloid, Flavonoid   | Metode uji kertas disk sebagai dasar | (Syafuddin <i>et al.</i> , 2017) |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Daun   | <i>Amoxicillin</i>                        | Alkaloid, flavonoid dan saponin   | Metode difusi agar                   | (Muhammad <i>et al.</i> , 2022)  |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Bunga  | <i>Kanamycin</i>                          | <b>Metanol:</b> alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, dan tanin.<br><b>Kloroform:</b> saponin dan tanin.<br><b>n-heksana:</b> flavonoid, saponin, steroid, dan tanin.<br><b>Air:</b> flavonoid, saponin, dan tanin | Metode difusi sumur                  | (Dwivedi <i>et al.</i> , 2020)   |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Daun   | <i>Chloramphenicol</i>                    | Alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid/steroid   | Metode difusi agar                   | (Marpaung <i>et al.</i> , 2022)  |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Daun   | <i>Cotrimoxazole</i>                      | Steroid, flavonoid, tanin dan senyawa fenolik   | Metode pelat racun                   | (Shinde & Bhailume, 2022)        |

**Tabel 1.** Potensi aktivitas antibakteri spesies tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens* dalam Famili *Caricaceae* (Lanjutan).

| Tanaman   | Bagian      | Kontrol Positif                          | Senyawa Metabolit Sekunder   | Metode Pengujian     | Peneliti (Tahun)                |
|---|-------------|--|--|----------------------|---------------------------------|
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )   | Daun        | <i>Gentamicin</i>                        | <b>Aseton:</b> tanin, steroid, saponin, flavonoid, antrakuinon, alkaloid, kumarin.<br><b>Heksana dan Etilasetat:</b> tanin, steroid, saponin, glikosida, flavonoid, antrakuinon, alkaloid.   | Metode difusi cakram | (Falana & Nuredeen, 2020)       |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )   | Daun        | -  | <b>Etanol:</b> saponin, alkaloid, fenol, flavonoid, tanin<br><b>Air:</b> Flavonoid, tanin, saponin, alkaloid   | Metode difusi agar   | (Baba <i>et al.</i> , 2023)     |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )   | Biji        | <i>Ciprofloxacin</i>                     | Steroid, tanin, saponin, alkaloid, flavonoid, triterpenoid   | Metode difusi agar   | (Nna <i>et al.</i> , 2019)      |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )   | Biji        | <i>Ampicillin</i> ,<br><i>Gentamicin</i> | <b>Air:</b> flavonoid, alkaloid, steroid, terpenoid, saponin, tanin, fenol, antosianin<br><b>Metanol:</b> flavonoid, saponin, antosianin, tanin.<br><b>Etanol:</b> flavonoid, terpenoid, saponin, steroid, antosianin, tanin, fenol.<br><b>n-heksana:</b> flavonoid, saponin, terpenoid, antosianin, tanin.<br><b>Kloroform:</b> flavonoid, steroid, erpenoid, alkaloid, antosianin, tanin, fenol. | Metode difusi agar   | (Al-Hajj, 2021)                 |
| Carica ( <i>C. pubescens</i> Lenne&K.Ko ch.) atau ( <i>V. pubescens</i> ) | Daging buah | <i>Ampicillin</i>                        | Flavonoid, tanin dan terpenoid.  | Metode difusi cakram | (Umarudin & Yuliarni, 2019)     |
| Carica ( <i>C. pubescens</i> Lenne&K.Ko ch.) atau ( <i>V. pubescens</i> ) | Biji        | <i>Amoxicillin</i>                       | Triterpenoid (isolat kasar dari proses partisi)  | Metode difusi cakram | (Farikhah <i>et al.</i> , 2020) |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )   | Biji        | -  | Flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin.   | Metode spread plate  | (Mursyida <i>et al.</i> , 2022) |

**Tabel 1.** Potensi aktivitas antibakteri spesies tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens* dalam Famili *Caricaceae* (Lanjutan).

| Tanaman  | Bagian        | Kontrol Positif      | Senyawa Metabolit Sekunder      | Metode Pengujian     | Peneliti (Tahun)             |
|--|---------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Carica ( <i>C. pubescens</i> Lenne&K.Koch.) atau ( <i>V. pubescens</i> ) | Daun          | <i>Ciprofloxacin</i> | Alkaloid, tanin, flavonoid      | Metode difusi cakram | (Astuti & Hadi, 2018)        |
| Pepaya ( <i>C. papaya</i> )  | Daun dan Biji | <i>Ciprofloxacin</i> | Flavonoid, tanin dan terpenoid. | Metode difusi cakram | (Dagne <i>et al.</i> , 2021) |

### 3.2. Potensi aktivitas antibakteri bagian tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens*

Bagian tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens* yang berpotensi sebagai antibakteri meliputi bunga, akar, kulit buah, daging buah, biji, dan daun. Di antara semua bagian tersebut, daun merupakan bagian yang paling banyak digunakan dalam penelitian, diikuti oleh biji. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Asghar *et al.*, (2016) terkait uji efektivitas antibakteri pada seluruh bagian tanaman *C. papaya* menggunakan pelarut berbeda menunjukkan bahwa ekstrak etanol dan metanol dari biji dan daun memiliki aktivitas antibakteri yang menjanjikan.

### 3.3. Potensi Aktivitas antibakteri senyawa metabolit sekunder tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens*

Berbagai macam senyawa aktif yang ada pada beberapa bagian tanaman pepaya (*C. papaya*) diantaranya pada kulit yaitu fenolik dan flavonoid, pada biji yaitu fenol, flavonoid, steroid, alkaloid, tanin, saponin, glikosida, triterpenoid, terpenoid dan antosianin, pada daun yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, glikosida, antrakuinon, kumarin, triterpenoid atau steroid, karbohidrat, gula, lemak, protein, asam amino, senyawa fenolik, asam organik (asam sitrat) dan terpenoid, pada bunga yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan tanin, pada akar yaitu fenol dan flavonoid, serta pada daging buah yaitu fenol dan flavonoid. Sementara pada beberapa bagian tanaman carica (*V. pubescens* atau *C. pubescens* Lenne & K. Koch.) diantaranya pada kulit yaitu fenolik, flavonoid, tanin dan alkaloid, pada biji yaitu fenolik, flavonoid, tanin, alkaloid dan triterpenoid, pada buah yaitu saponin, flavonoid dan senyawa antibakteri (polifenol: tanin dan triterpenoid), serta pada daun yaitu alkaloid, flavonoid, tanin dan triterpenoid. Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa kandungan senyawa metabolit sekunder yang dapat ditemukan pada Spesies Pepaya (*C. papaya*) dan Carica (*C. pubescens* Lenne & K. Koch. atau *V. pubescens*) yang berpotensi sebagai antibakteri yaitu fenolik, flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan triterpenoid atau steroid.

Berbagai senyawa metabolit sekunder memiliki mekanisme antibakteri yang spesifik. Fenolik merusak protein sel dan membran bakteri, mengganggu fungsi enzim (Sugiyarto *et al.*, 2018). Flavonoid, subkelas polifenol, bersifat antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan, serta bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri (Asghar *et al.*, 2016).



**Tabel 2.** Studi literatur aktivitas antibakteri spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* terhadap berbagai spesies bakteri.

| Bagian yang Digunakan | Jenis Baktei  | Hasil<br>Nilai Zona Hambat/MIC/MBC  | Peneliti (Tahun)                 |
|-----------------------|---|---|----------------------------------|
| Kulit dan Biji        | <b>Gram Positif:</b><br><i>S. aureus</i> dan <i>B. cereus</i> .<br><b>Gram Negatif:</b><br><i>S. flexneri</i> dan <i>E. coli</i> .  | Fraksi etil asetat ekstrak kulit dan biji <i>C. pubescens</i> menunjukkan diameter zona hambat terhadap <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , dan <i>S. flexneri</i> pada konsentrasi 12% - 50%, sedangkan fraksi air tidak menunjukkan aktivitas antibakteri. Diameter zona hambat tertinggi pada fraksi etil asetat ekstrak kulit dengan konsentrasi 50% yaitu 13 mm pada bakteri <i>E. coli</i> dan <i>S. flexneri</i> , sedangkan pada fraksi etil asetat ekstrak biji dengan konsentrasi 25% yaitu 12 mm pada bakteri <i>S. flexneri</i> .   | (Sugiyarto <i>et al.</i> , 2018) |
| Buah                  | <b>Gram positif:</b><br><i>S. epidermidis</i>   | Zona hambat tertinggi terdapat pada sabun formula 1 (1,38 cm) dan terendah pada sabun formula 7 (1,1 cm), sedangkan zona hambat sabun pepaya (kontrol positif) adalah 1,7 cm.   | (Ainiyah <i>et al.</i> , 2023)   |
| Kulit                 | <b>Gram positif:</b><br><i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C. diphtheria</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> .<br><b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. sonnei</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>V. vulnificus</i> | Mikrodilusi kaldu digunakan untuk mengevaluasi konsentrasi penghambatan minimum (MIC) dan penghambatan bakterisida minimum (MBC) dimana diperoleh hasil: <i>C. perfringens</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>V. vulnificus</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , dan <i>B. subtilis</i> sensitif terhadap konsentrasi etanol CPPE terendah (1,56 mg/mL), dimana konsentrasi tersebut telah dicatat sebagai MIC. Demikian pula, 1,56 mg/mL merupakan MIC untuk butanol CPPE yang efektif menghambat pertumbuhan <i>C. diphtheria</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , dan <i>E. coli</i> . Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa ekstrak etanol CPPE merupakan ekstrak yang paling ampuh dalam penelitian ini karena mampu menghambat pertumbuhan bakteri pada konsentrasi terendah yaitu 1,56 mg/mL dibandingkan CPPE lainnya. <i>C. perfringens</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>V. vulnificus</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , dan <i>B. subtilis</i> dipilih sebagai mikroorganisme indikator berdasarkan sensitivitasnya terhadap etanol CPPE di MIC. | (Asri <i>et al.</i> , 2022)      |

**Tabel 2.** Studi literatur aktivitas antibakteri spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* terhadap berbagai spesies bakteri (*Lanjutan*).

| Bagian yang Digunakan                          | Jenis Bakteri  | Hasil  | Peneliti (Tahun)                 |
|--|--|--|----------------------------------|
|  |  | Nilai Zona Hambat/MIC/MBC  |                                  |
| Akar, kulit buah, daging buah, biji buah, daun | <b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus</i> dan <i>B. cereus</i> .<br><b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i> dan <i>Pasteurella Multocida</i> . | Ekstrak etanol daging buah menunjukkan zona hambat 16-18 mm. Ekstrak etanol daun menunjukkan zona hambat pada kisaran 14-16 mm terhadap keempat strain bakteri, sedangkan zona hambat terendah ditemukan dalam kasus ekstrak akar n-heksana (3,8 mm). Ekstrak etil asetat, n-butanol, diklorometana dan air dari berbagai bagian tetap dibatasi pada zona hambat 10 mm, sedangkan ekstrak etil asetat dan diklorometana dari daging buah menunjukkan zona hambat hingga 12 mm.   | (Asghar <i>et al.</i> , 2016)    |
| Biji   | <b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus</i>   | Rata-rata diameter zona hambat metode MAE (9,81-11,81 mm) dan metode UAE (10,54-12,58 mm). Data uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol biji pepaya menggunakan metode MAE dan UAE menunjukkan semakin tinggi konsentrasi maka daya hambatnya semakin besar.  | (Hartanti & Hidayati, 2023)      |
| Biji   | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i>   | Biji carica memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi 1% (diameter zona hambat 8.5 - 9.0 mm) dan antidiare pada mencit jantan galur <i>Swiss webster</i> dosis ekstrak 600 mg/KgBB.  | (Wijayanti <i>et al.</i> , 2017) |
| Daun   | <b>Gram negatif:</b><br><i>Vibrio cholerae</i> dan <i>Shigella dysenteriae</i>   | Pada pereaksi etanol 70% terhadap bakteri <i>Shigella dysenteriae</i> konsentrasi 12,5% zona hambat 0,7 cm, konsentrasi 25% zona hambat 0,7 cm, konsentrasi 50% zona hambat 0,8 cm, dan konsentrasi 100% zona hambat 1,4 cm, sedangkan pada bakteri <i>V. cholerae</i> konsentrasi 12,5% zona hambat 1,9 cm, konsentrasi 25% zona hambat 2,0 cm, konsentrasi 50% zona hambat 2,3 cm, dan konsentrasi 100% zona hambat 2,6 cm. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak <i>C. pubescens</i> dengan pereaksi dan konsentrasi yang berbeda memiliki efektivitas yang sama dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif penyebab diare. | (Astuti & Hadi, 2018)            |
| Bunga  | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i><br><b>Gram positif:</b><br><i>B. subtilis</i>   | Ekstrak bunga <i>C. papaya</i> memiliki aktivitas antibakteri pada bakteri <i>E. coli</i> untuk tiap pelarut diameter zona hambatnya yaitu pelarut air (0,50mm), metanol (4,00mm), kloroform (0,30mm), n-heksana (0,00mm). Sedangkan bakteri <i>B. subtilis</i> untuk tiap pelarut diameter zona hambatnya yaitu pelarut air (0,80mm), metanol (01,00mm), kloroform (0,20mm), n-heksana (0,00mm).  | (Dwivedi <i>et al.</i> , 2020)   |
| Daun   | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i><br><b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus</i>   | Ekstrak daun <i>C. papaya</i> memiliki aktivitas antimikroba dimana zona hambat tertinggi pada konsentrasi 25 mg/ml untuk bakteri <i>E. coli</i> yaitu dengan diameter zona hambat 18 mm sedangkan bakteri <i>S. aureus</i> diameter zona hambatnya 13mm.  | (Falana & Nuredeen, 2020)        |

**Tabel 2.** Studi literatur aktivitas antibakteri spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* terhadap berbagai spesies bakteri (*Lanjutan*).

| Bagian yang Digunakan | Jenis Bakteri   | Hasil  | Peneliti (Tahun)                |
|-----------------------|---|--|---------------------------------|
|                       |   | Nilai Zona Hambat/MIC/MBC  |                                 |
| Daun                  | <b>Gram positif:</b><br><i>S. epidermidis</i>   | Diameter zona hambat daun pepaya pada konsentrasi 5% (7,32 mm), 10% (8,44 mm) dan 15% (9,44 mm) dimana mempunyai kategori daya hambat lemah, sedangkan pada konsentrasi 20% dikatakan dalam kategori sedang (rata-rata zona hambat yang diperoleh berkisar antara 10–15mm), semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol daun pepaya, maka semakin besar zona hambat yang dihasilkan. Ekstrak etanol daun pepaya mempunyai zona hambat yang lebih kecil dibandingkan kloramfenikol yang digunakan sebagai kontrol positif, DMSO 10% yang digunakan sebagai hasil kontrol negatif tidak mempunyai daya hambat anti bakteri.  | (Marpaung <i>et al.</i> , 2022) |
| Daun                  | <b>Gram positif:</b><br><i>B. subtilis</i><br><b>Gram negatif:</b><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Zona hambat pada <i>P. aeruginosa</i> dan <i>B. subtilis</i> ekstrak asam asetat menunjukkan hasil zona hambat maksimum 26mm. Selanjutnya ekstrak air zona maksimum yang diperoleh adalah 55mm terhadap <i>P. aeruginosa</i> . Oleh karena itu, dari hasil yang diperoleh dapat diartikan bahwa ekstrak air menunjukkan adanya aktivitas antimikroba yang efektif dibandingkan ekstrak asam asetat.  | (Shinde & Bhailume, 2022)       |
| Daun                  | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i><br><b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus, B. subtilis.</i>    | Hasil aktivitas antimikroba menunjukkan bahwa <i>E. coli</i> sangat sensitif dengan zona hambat (10,0 mm) diikuti oleh Spesies <i>S. aureus</i> (9,2 mm) dan <i>Bacillus</i> mempunyai sensitivitas paling rendah diantara organisme tersebut dengan zona hambat (7,5 mm) pada ekstrak etanol dan hasil penelitian juga menunjukkan bahwa <i>E. coli</i> mempunyai sensitivitas tinggi dengan zona hambat (8,2 mm) pada ekstrak air sedangkan spesies <i>S. aureus</i> dan <i>Bacillus</i> belum mendeteksi sensitivitas di antara organisme yang dipastikan dalam ekstrak air. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol sangat efektif dibandingkan ekstrak air baik dalam aktivitas fitokimia maupun antimikroba. | (Baba <i>et al.</i> , 2023)     |
| Biji                  | <b>Gram positif:</b><br><i>Enterococci</i> dan <i>P. mirabilis</i>                                  | Bakteri strain <i>Enterococci</i> yang resisten terhadap vankomisin dan <i>P. mirabilis</i> sensitif terhadap ekstrak biji pepaya dengan zona hambat masing-masing 20 mm dan 21 mm. Konsentrasi Bakterisida Minimum (MBC) ekstrak terhadap <i>Enterokokus</i> yang resisten terhadap Vankomisin adalah 40 mg/mL dan <i>P. mirabilis</i> adalah 20 mg/mL.   | (Nna <i>et al.</i> , 2019)      |
| Biji                  | <b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus, B. subtilis.</i>  | Ekstrak etanol <i>C. papaya</i> L. menunjukkan aktivitas yang signifikan terhadap <i>S. aureus</i> dan <i>B. subtilis</i> masing-masing sekitar 23,0±2,15 dan 2,0±0,33 mm dan nilai MIC sekitar 125 µg/mL. Ekstrak kloroform <i>C. pepaya</i> yang memiliki aktivitas antibakteri terendah pada sebagian besar uji bakteri, kecuali pada <i>B. subtilis</i> (17,0±0,9 mm) dengan nilai MIC 500 µg/mL.  | (Al-Hajj, 2021)                 |

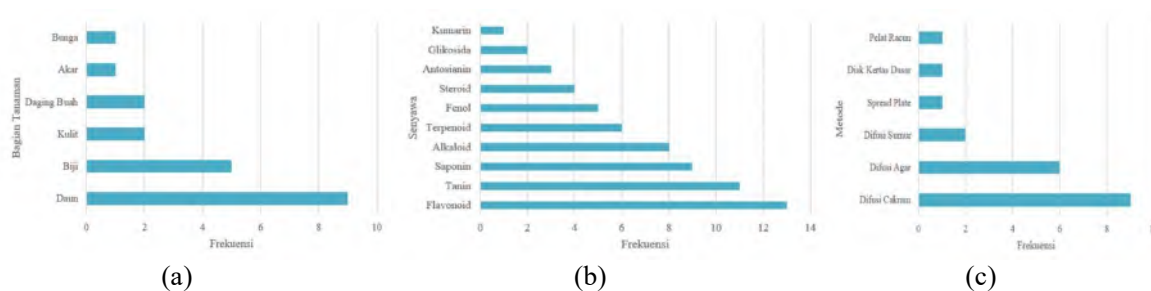
**Tabel 2.** Studi literatur aktivitas antibakteri spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* terhadap berbagai spesies bakteri (*Lanjutan*).

| Bagian yang Digunakan | Jenis Bakteri  | Hasil  | Peneliti (Tahun)                  |
|-----------------------|--|--|-----------------------------------|
|                       |  | Nilai Zona Hambat/MIC/MBC  |                                   |
| Daging buah           | <b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus</i>   | Ekstrak buah matang <i>C. pubescens</i> dengan konsentrasi 60% menunjukkan zona hambat paling tinggi yaitu sebesar 14,7 mm dibandingkan dengan zona hambat yang terbentuk dari ekstrak <i>C. pubescens</i> dengan konsentrasi 20% dan 40%, yaitu sebesar 13,0 dan 8,3 mm   | (Umarudin & Yuliarni, 2019)       |
| Biji                  | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i><br><b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus</i>   | Senyawa triterpenoid terhadap <i>E. coli</i> memiliki diameter hambat 3,6 mm dan terhadap <i>S. aureus</i> memiliki diameter hambat 2,9 mm.  | (Farikhah <i>et al.</i> , 2020)   |
| Biji                  | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i>   | Hasil uji MIC menunjukkan ekstrak biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri dimana nilai MIC tertinggi pada konsentrasi 2% (0,85 mm) dan terendah pada konsentrasi 6% (0,34 mm). Hasil uji MBC ekstrak biji pepaya pada konsentrasi 5% diperoleh hasil tidak ada pertumbuhan koloni bakteri pada media NA dimana zona hambat yang terbentuk yaitu 8,25 mm   | (Mursyida <i>et al.</i> , 2022)   |
| Daun dan Biji         | <b>Gram positif:</b><br><i>S. aureus</i><br><b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> ,<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Shigella boydii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Biji <i>C. papaya</i> dengan ekstrak Etanol menunjukkan aktivitas antibakteri tertinggi 14,3 ± 1,2 (mm) terhadap <i>P. aeruginosa</i> , sedangkan penghambatan terendah 3,8 ± 0,5 (mm) dicatat dari daun <i>C. papaya</i> dengan ekstrak kasar Etanol terhadap <i>E. coli</i> . Di antara ekstrak kasar etanol biji <i>C. papaya</i> pada 12,5mg/ml menghambat <i>P. aeruginosa</i> , pada 25mg/ml menghambat <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i> dan <i>S. aureus</i> serta pada 100mg/ml menghambat <i>S. boydii</i> . Biji <i>C. papaya</i> dengan ekstrak kasar metanol menunjukkan aktivitas antibakteri yang tinggi terhadap <i>S. aureus</i> pada 100mg/ml ekstrak ini menunjukkan aktivitas antimikroba yang sebanding dengan kontrol positif <i>Ciprofloxacin</i> 30µg terhadap <i>S. aureus</i> , sehingga diketahui bahwa biji <i>C. papaya</i> ditemukan sebagai sumber antibakteri terbaik. | (Dagne <i>et al.</i> , 2021)      |
| Daun                  | <b>Gram negatif:</b><br><i>E. coli</i>   | Ekstrak daun <i>C. papaya</i> mampu menghambat pertumbuhan <i>E. coli</i> hingga diameter zona hambat sekitar 1 cm.  | (Syafiuddin <i>et al.</i> , 2017) |
| Daun                  | <b>Gram negatif:</b><br><i>S. typhi</i>  | Ekstrak etanol daun pepaya memiliki potensi antibakteri terhadap bakteri <i>S. typhi</i> dengan adanya pembentukan zona hambat disekitar blanc disc kategori kuat konsentrasi 300 mg/mL. MIC ekstrak etanol daun pepaya pada konsentrasi 3,125 mg/mL dengan diameter zona hambat sebesar 6,70 ± 0,20 dan MBC pada konsentrasi 100 mg/mL ditandai tidak ada pertumbuhan bakteri.  | (Muhammad <i>et al.</i> , 2022)   |

Alkaloid mengganggu komponen peptidoglikan, sedangkan saponin mengganggu permeabilitas membran luar (Mursyida *et al.*, 2022). Tanin bersifat astringen, mengikat dan mengendapkan protein, dan menghambat sintesis peptidoglikan sehingga menyebabkan lisis sel akibat tekanan osmotik sehingga sel bakteri mati (Sugiyarto *et al.*, 2018). Serta triterpenoid atau steroid merupakan senyawa antibakteri yang memiliki mekanisme kerja dengan bereaksi terhadap porin (protein transmembran) di membran luar dinding sel bakteri dengan membentuk ikatan polimer kuat dan merusak porin sehingga mengurangi permeabilitas dinding sel bakteri yang dapat mengakibatkan bakteri kekurangan nutrisi dan pertumbuhan dari bakteri menjadi terhambat atau mati (Wulansari *et al.*, 2020).

### 3.4. Metode pengujian antibakteri

Beberapa metode digunakan untuk menguji aktivitas antibakteri *C. papaya* dan *V. pubescens*, termasuk difusi agar/sumur, difusi cakram, kertas disk, pelat racun, dan spread plate (Gambar 1). Metode yang paling umum dan dapat diterapkan pada semua bagian tanaman adalah metode difusi sumur (Gambar 1). Dalam metode ini, inokulum mikroba disebarkan ke permukaan agar, kemudian dibuat sumur tempat ekstrak dimasukkan. Setelah inkubasi, zona hambat menunjukkan efektivitas antibakteri dari ekstrak yang diuji (Balouiri *et al.*, 2016).



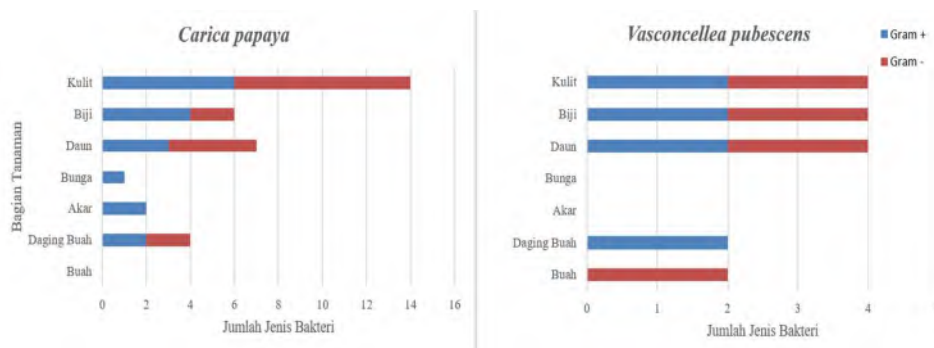
**Gambar 1.** Distribusi data literatur yang melaporkan (a) bagian tanaman, (b) senyawa metabolit sekunder, dan (c) metode pengujian antibakteri pada tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens*.

### 3.5. Aktivitas antibakteri spesies tanaman pada beberapa jenis bakteri

Aktivitas antibakteri dapat diketahui dengan mengukur diameter zona hambatnya. Zona hambat merupakan daerah bening yang ada di sekitar media uji seperti media agar (Umarudin & Yuliarni, 2019). Zona hambat  $\geq 2$  mm menunjukkan adanya aktivitas antibakteri (Proestos *et al.*, 2006). Aktivitas dikategorikan lemah ( $< 5$  mm), sedang (5–10 mm), kuat (10–19 mm), dan sangat kuat ( $> 20$  mm) (Farikhah *et al.*, 2020). Selain dengan pengukuran zona hambat, aktivitas antibakteri dapat diketahui dengan penentuan nilai MIC dan MBC. MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) digunakan untuk menentukan efektivitas potensi dan kerentanan antibakteri. MBC (*Minimum Bactericidal Concentration*) digunakan untuk menentukan aktivitas bakterisidal suatu antibakteri (Anonim, 2023).

Aktivitas antibakteri spesies *C. papaya* dan *V. pubescens* terhadap berbagai spesies bakteri telah dilaporkan dalam studi literatur (Tabel 2). Bagian kulit tanaman *C. papaya*

dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif (*B. cereus*, *B. subtilis*, *C. perfringens*, *C. diphtheria*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*) dan Gram negatif (*E. coli*, *P. mirabilis*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. sonnei*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*). Bagian tanaman *C. papaya* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*, *B. cereus*, *Enterococci* dan *P. mirabilis*) dan gram negatif (*E. coli* dan *P. Multocida*). Bagian daun *C. papaya* memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*, *B. cereus*, *B. subtilis*) dan Gram negatif (*E. coli*, *S. typhi*, *P. Multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*). Aktivitas antibakteri juga ditemukan pada bagian bunga *C. papaya* terhadap bakteri Gram negatif *E. coli* dan Gram positif *B. subtilis*. Bagian akar *C. papaya* memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif (*B. cereus*, *S. aureus*) dan gram negatif (*E. coli*, *P. Multocida*). Bagian daging buah *C. papaya* terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus*, *B. cereus*) dan Gram negatif (*E. coli*, *P. Multocida*) (Gambar 2).



**Gambar 2.** Distribusi data literatur jenis bakteri Gram positif dan Gram negatif yang diuji terhadap bagian tanaman *C. papaya* dan *V. pubescens*.

#### 4. KESIMPULAN

Berbagai bagian tanaman *Carica papaya* dan *Vasconcellea pubescens* seperti bunga, akar, kulit buah, daging buah, biji, dan daun memiliki potensi antibakteri. Senyawa metabolit sekunder yang dominan dan berpotensi sebagai antibakteri meliputi fenolik, flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, triterpenoid, dan steroid. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan berbagai metode seperti difusi agar/sumur, difusi cakram, kertas disk, pelat racun, dan spread plate. Hasil menunjukkan bahwa bagian tanaman dari kedua spesies tersebut efektif menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun gram negatif.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang telah membantu terwujudnya *narrative review* ini: Dosen pembimbing serta pihak-pihak yang membantu selama proses penulisan yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

#### DAFTAR PUSTAKA

Ainiyah, R., Riniutami, C., & Illayan Massadeh, M. (2023). Inhibition of Carica Solid Soap to the Growth of Staphylococcus epidermidis Bacteria. *E3S Web of Conferences*, 374(29), 1–8. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202337400029>

- Al-Hajj, N. Q. M. (2021). In Vitro Evaluation of Antimicrobial and Antioxidant Activity of Carica Papaya L. Seeds Grown in the Republic of Yemen. *Electronic Journal of University of Aden for Basic and Applied Sciences*, 2(3), 93–102. <https://doi.org/10.47372/ejua-ba.2021.3.103>
- Anonim. (2023). *Difference Between MBC and MIC*. GeeksforGeeks. <https://www.geeksforgeeks.org/difference-between-mbc-and-mic/>
- Asghar, N., Naqvi, S. A. R., Hussain, Z., Rasool, N., Khan, Z. A., Shahzad, S. A., Sherazi, T. A., Janjua, M. R. S. A., Nagra, S. A., Zia-Ul-Haq, M., & Jaafar, H. Z. (2016). Compositional Difference in Antioxidant and Antibacterial Activity of All Parts of the Carica papaya using Different Solvents. *Chemistry Central Journal*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13065-016-0149-0>
- Asri, N. A. A. M., Sani, M. S. A., Othman, R., Nordin, N. F. H., & Desa, M. N. M. (2022). Antibacterial Activities, Chemical Composition, and Efficacy of Green Extract Carica Papaya Peel on Food Model Systems Nurul. *International Islamic University Malaysia - INHART Antibacterial*, 2(2), 25–38.
- Astuti, T. D., & Hadi, W. S. (2018). Potential of Carica Pubescens Leaf Extract as Alternative Antidiarrhoeal Bacteria for Vibrio cholerae and Shigella dysenteriae. *Jurnal Teknologi Laboratorium*, 7(2), 61–69. <https://doi.org/10.29238/teknolabjournal.v7i2.138>
- Baba, F. A., Musa, H. M., Bello, Z. A., & Majama, A. B. (2023). *Antimicrobial Activities and Phytochemical Analysis of Ethanolic and Aqueous Leaf Extract of Pawpaw ( Carica papaya ) Grown in Maiduguri*. 8(2).
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Carvalho, F. A. (2013). *e-Monograph of the Caricaceae*. BRAHMS Online Departemen Biologi, Universitas Oxford. <https://herbaria.plants.ox.ac.uk/bol/caricaceae>
- Dagne, E., Dobo, B., & Bedewi, Z. (2021). Antibacterial Activity of Papaya (Carica papaya) Leaf and Seed Extracts Against Some Selected Gram-Positive and Gram- Negative Bacteria. *Pharmacognosy Journal*, 13(6), 1727–1733. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.223>
- Dwivedi, M. K., Sonter, S., Mishra, S., Patel, D. K., & Singh, P. K. (2020). Antioxidant, antibacterial activity, and phytochemical characterization of Carica papaya flowers. *Journal of Basic and Applied Sciences*, 9(23), 1–11.
- Fajriyah, S. N., Lestari, Y. E., Suaka, N. I., & Darmawan, E. (2021). Narrative Review: Nano Capsules Papaya Seed Extract (Carica Papaya L.) as Antifertility. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 6(2), 10–24. <http://journal.umpalangkaraya.ac.id/index.php/jsm>
- Falana, M. B., & Nuredeen, Q. O. (2020). Analysis of secondary metabolites and in vitro evaluation of extracts of Carica papaya and Azadirachta indica leaves on selected human pathogens. *Journal Notulae Scientia Biologicae*, 12(1), 57–73.
- Farikhah, A. N., Mursiti, S., & Prasetya, A. T. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Triterpenoid dari Biji Karika (Carica pubescens). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 9(2), 112–116. <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs/article/view/33173>
- Febjislami, S., Suketi, K., & Yuniarti, R. (2018). Karakterisasi Morfologi Bunga, Buah, dan Kualitas Buah Tiga Genotipe Pepaya Hibrida. *Buletin Agrohorti*, 6(1), 112–119. <https://doi.org/10.29244/agrob.v6i1.17488>
- Hartanti, F., & Hidayati, D. N. (2023). Antibacterial Activities Of Papaya Seed (Carica papaya L.) Ethanol Extract With MAE And UAE Extraction Methods Towards Staphylococcus aureus. *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, 20(2), 51. <https://doi.org/10.12928/mf.v20i2.24704>
- Hussain, F., Khurshid, M. F., Masood, R., & Ibrahim, W. (2017). Developing antimicrobial

- calcium alginate fibres from neem and papaya leaves extract. *Journal of Wound Care*, 26(12), 778–783. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.12.778>
- Magani, A. K., Tallei, T. E., & Kolondam, B. J. (2020). Uji Antibakteri Nanopartikel Kitosan terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Bios Logos*, 10(1), 7. <https://doi.org/10.35799/jbl.10.1.2020.27978>
- Marpaung, J. K., Suryani, M., & Purba, I. E. (2022). Anti Bacterial Activity Test of Ethanol Extract of Papaya Leaves (*Carica papaya* L) on the Growth of *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal EduHealth*, 13(02), 558–563. <https://ejournal.seaninstitute.or.id/index.php/health/article/view/658>
- Minarno, E. B. (2015). Skrining Fitokimia dan Kandungan Total Flavanoid pada Buah *Carica Pubescens* Lenne & K. Koch di Kawasan Bromo, Cagar, dan Dataran Tinggi Dieng. *El-Hayah*, 5(2), 73–82. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1986.35.167>
- Muhammad, M., Nasri, Kaban, V. E., Satria, D., & Cintya, H. (2022). Antibacterial Potential Ethanol Extract of Papaya Leaves (*Carica papaya* Linn.) Towards *Salmonella Typhi*. *Journal Biology Education, Sains and Technology*, 5(2), 265–270.
- Mursyida, E., Sella, F. D., & Marwan, D. W. (2022). Antibacterial Activity of Papaya Seeds (*Carica papaya* L.) Ethanol Extract Against *Escherichia coli*. *Photon: Jurnal Sain Dan Kesehatan*, 13(1), 15–20. <https://doi.org/10.37859/jp.v13i1.3699>
- Nna, P. ., Egbuje, O. ., & Don-Lawson, D. C. (2019). Determination of Phytoconstituents and Antimicrobial Analysis of the Ethylacetate Extract of *Carica Papaya* Seed. *International Journal of Research and Innovation in Applied Science (IJRIAS)*, 4(12).
- Nurhidayati, S., Faturrahman, F., & Ghazali, M. (2015). Deteksi Bakteri Patogen yang Berasosiasi dengan *Kappaphycus Alvarezii* (Doty) Bergejala Penyakit Ice-Ice. *Jurnal Sains Teknologi & Lingkungan*, 1(2), 24–30. <https://doi.org/10.29303/jstl.v1i2.53>
- Proestos, C., Boziaris, I. S., Nychas, G. J. E., & Komaitis, M. (2006). Analysis of flavonoids and phenolic acids in Greek aromatic plants: Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Food Chemistry*, 95(4), 664–671. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.01.049>
- Rakholiya, K., Kaneria, M., & Chanda, S. (2014). Inhibition of microbial pathogens using fruit and vegetable peel extracts. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(6), 733–739. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.908167>
- Shinde, S. R., & Bhailume, M. V. (2022). Antibacterial and Phytochemical Analysis of *Carica papaya* L. *Res. Jr. of Agril. Sci.*, 13(2), 360–264.
- Sugiyarto, Novalina, D., Susilowati, A., & Sasongko, H. (2018). Antibacterial activity of ethyl acetate and n-hexane fractions of *Carica pubescens* rind and seeds. *AIP Conference Proceedings*, 2019(2018). <https://doi.org/10.1063/1.5061898>
- Suryani, Y., & Taupiqurrahman, O. (2021). *Mikrobiologi Dasar* (A. Fadillah (ed.); Pertama, J). LP2M UIN SGD Bandung.
- Syafiuddin, A., Salmiati, Hadibarata, T., Salim, M. R., Kueh, A. B. H., & Sari, A. A. (2017). A purely green synthesis of silver nanoparticles using *Carica papaya*, *Manihot esculenta*, and *Morinda citrifolia*: synthesis and antibacterial evaluations. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 40(9), 1349–1361. <https://doi.org/10.1007/s00449-017-1793-z>
- Tineo, D., Bustamante, D. E., Calderon, M. S., Mendoza, J. E., Huaman, E., & Oliva, M. (2020). An integrative approach reveals five new species of highland papayas (*Caricaceae*, *Vasconcellea*) from northern Peru. *PLoS ONE*, 15(12 December), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242469>
- Umarudin, U., & Yuliarni, F. F. (2019). Uji Antimikroba Daging Buah (*Carica pubescens*) Matang Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Metode Kirby Bauer Secara In Vitro. *Simbiosis*, 8(2), 148. <https://doi.org/10.33373/sim-bio.v8i2.2043>
- Wijayanti, R., Susanti, M., V, A. D., Resty, D., Nurferawati, D., & Aeni, S. (2017). In Vitro

- Antibacterial Activity and In Vivo Antidiarrheal Effectiveness Carica (Carica pubescens) Seed Extract on Male Mice (Swiss Webster) Oil Ricinus Induced. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 3(2), 29–38. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v3i2.1729>
- Wulansari, E. D., Lestari, D., & Khoirunissa, M. A. (2020). Kandungan Terpenoid dalam Daun Ara (Ficus Carica L.) Sebagai Agen Antibakteri Terhadap Bakteri Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Pharmacon*, 9(2), 219. <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.29274>
- Zahki, M. (2023). Efektifitas Antibakteri Senyawa Metabolit Sekunder Pada Beberapa Tanaman Obat Terhadap Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus Aureus. *Usadha*, 2(2), 25–30. <https://doi.org/10.36733/usadha.v2i2.5927>

## **Formulation of Small Quantity Lipid-based Nutrient Supplement (SQ-LNS) Tablet from Soybean: A Preventive Approach on Stunted Birth for Pregnant and Breastfeeding Women**

**Virginia Heaven Mariboto Siagian<sup>1,2</sup>, Johnessa Cung<sup>1,2</sup>, Spica Diani Anandawijaya<sup>1,2</sup>, Sandya Amelia Febriliani<sup>1,2</sup>, Avika Widyapuspita<sup>1,2</sup> dan Iyan Sopyan<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Pharmacy Undergraduate Program, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University, Sumedang, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University, Sumedang, Indonesia

\*Corresponding author: [i.sopyan@unpad.ac.id](mailto:i.sopyan@unpad.ac.id)

**Received:** July 29, 2024; **Accepted:** July 24, 2025; **Published:** July 28, 2025

### **Abstract**

The prevalence of stunting in Indonesia, which has not met the requirements of the WHO, makes stunting a national problem. In line with the nutritional intervention in 2020-2030, UNICEF developed SQ-LNS products as a food paste. As an effort to prevent stunting as well as improve product stability, the formulation of Small-Quantity Lipid-based Nutrient Supplements (SQ-LNS) from soybeans (*Glycine max* (L.) Merr) in tablet form is proposed to be a solution for pregnant and breastfeeding women. Microencapsulation technology is used to entrap soybean oil as the lipid source of this supplement. This study aims to obtain the best concentration of maltodextrin, soy protein isolate, and carboxymethyl cellulose as a soybean oil coating for felting into SQ-LNS tablet preparation. The best microcapsule is produced from a 40% formula with a percent yield of 28%, encapsulation efficiency of 79.83%, PSD microcapsule of 1.003  $\mu\text{m}$ , and round agglomerated particles with a smooth surface without any residual oil seen under the SEM, and obtained the best formulation and evaluation of SQ-LNS tablets so that they meet the quality standards of good stunting supplement tablets.

**Keywords:** Soybean; Microencapsulation; SQ-LNS; Stunting; Tablet

### **1. INTRODUCTION**

The World Health Organization (WHO) standard sets the stunting prevalence rate at less than 20%. The Indonesian Nutrition Status Survey (SSGI) states that the stunting prevalence rate in 2021 and 2022 was 24.4% and 21.6% respectively, so the percentage of stunting cases in Indonesia has not met the standards set by the World Health Organization (Kemenkes RI, 2023). It should be noted that stunting is incurable and can occur from the first 1,000 days of life (WHO, 2015). Therefore, the nutritional condition of pregnant and breastfeeding women plays an important role in determining the fluctuation of stunting cases.

Based on the results of research on 74 toddlers in Bengkulu City, most of the stunted toddlers lacked zinc intake (79.16%), energy (83.3%), protein (54.16%), carbohydrates (79.16%), fat (25%), and iron (29.16%) (Yuliantini et al., 2022). Soybeans are one of Indonesia's primary food commodities, and they can potentially be the main ingredient in stunting supplements because they are rich in vegetable protein (Waliansyah, 2020). Soybeans are known to contain 34% protein, 19% oil with linolenic fatty acids (omega-3 and omega-6), 34% carbohydrates, 5% minerals such as calcium, iron, zinc, phosphorus, magnesium, and several other components, including vitamins such as thiamine, riboflavin, niacin, and folic acid (Kanchana, 2016). The need for micronutrients is also important in preventing stunting. Zinc and iron are micronutrients vital to children's growth and cognitive development. Therefore, additional iron and zinc are needed through fortification.

UNICEF is committed to encouraging the use and development of SQ-LNS products to address stunting in line with the 2020–2030 nutrition strategy. The Lancet Series on Maternal and Child Undernutrition Notes (2021) provides strong evidence that using Small Quantity Lipid-based Nutrient Supplements (SQ-LNS) can save costs compared to other interventions, prevent child malnutrition, and support child development. However, it cannot be denied that SQ-LNS products in the form of food paste still have shortfalls, especially regarding the stability of products that are very susceptible to oxidation and rancidity (Arimond et al., 2015).

Considering the persistent challenge in lowering stunting prevalence in Indonesia, coupled with the limitations of current SQ-LNS products—particularly their susceptibility to oxidation and limited stability—there is a pressing need for the development of innovative, practical, and shelf-stable nutritional formulations that are rich in essential macro- and micronutrients. Given this urgency, the present research aims to formulate a soybean-based SQ-LNS in tablet form. This formulation is designed to provide a nutrient-dense, stable, and user-friendly alternative for maternal supplementation, thereby supporting national efforts to reduce stunting and promote long-term public health outcomes. Preventive stunting efforts through the formulation of supplements for pregnant women and lactating mothers in the form of SQ-LNS can support government programs in reducing the prevalence of stunting so that the demographic bonus in Golden Indonesia in 2045 with a healthy, productive, and superior generation can be realized.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1 Materials**

The materials used were 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (Sigma Aldrich; St. Louis, MO), avicel pH 102 (IFF; Wilmington, DE, USA), aquadest (Aqua Science; Bandung, Indonesia), carboxymethyl cellulose (IFF; Wilmington, DE, USA), chloroform (Merck; Darmstadt, Germany), ethanol pro analysis (Merck; Darmstadt, Germany), ferrous sulfate (Merck; Darmstadt, Germany), formic acid (Merck; Darmstadt, Germany), hydroxypropyl methylcellulose (Merck; Darmstadt, Germany), isolate soy protein (Marksoy 90), maltodextrin (Merck; Darmstadt, Germany), methanol pro analysis (Merck; Darmstadt, Germany), n-Hexane

(Merck; Darmstadt, Germany), quercetin isolate (Sigma Aldrich; St. Louis, MO), silica gel GF 254 (Merck; Darmstadt, Germany), soybean oil (Misoya; Indonesia), sodium starch glycolate (Merck; Darmstadt, Germany), talcum (Merck; Darmstadt, Germany), and zinc sulfate (Merck; Darmstadt, Germany).

## 2.2 Microencapsulation of soybean oil

The microcapsule formulation was based on the research of Hasrini et al. (2017), which was optimized and modified. The formulations include a variety of soybean oil concentrations as the core ingredient, as well as a list of polymers that consist of different concentrations of CMC (carboxymethyl cellulose), maltodextrin, and ISP (isolated soy protein) for the microcapsule coating, as seen in Table 1.

**Table 1.** Formulations of soybean oil microcapsules using varying amounts of maltodextrin, CMC, and ISP. *Description:* Carboxymethyl cellulose (CMC) and Isolated soy protein (ISP).

| No. | Materials    | Formulations in 300 mL |           |
|-----|--------------|------------------------|-----------|
|     |              | Formula 1              | Formula 2 |
| 1.  | Maltodextrin | 63 g                   | 53,99 g   |
| 2.  | CMC          | 4,9 g                  | 4,19 g    |
| 3.  | ISP          | 2,1 g                  | 1,79 g    |
| 4.  | Soybean oil  | 29,99 g                | 40 g      |
| 5.  | Aquadest     | 203 mL                 | 203 mL    |

Maltodextrin, CMC, ISP, soybean oil, and distilled water were mixed using a colloid mill at 10,000 rpm until an emulsion was formed. The emulsion obtained was then spray-dried using a Buchi Mini Spray Dryer B-290 (Switzerland). The inlet temperature of the device was set at 150°C.

## 2.3 Evaluation of soybean oil microcapsules

### 2.3.1 Encapsulation efficiency (EE%)

An amount of 0.5 g of microcapsules from each formula was placed into a different volumetric flask filled with ethanol for analysis, resulting in a precipitated solution of 50,000 ppm. The flask was then sonicated with an Ultrasonic Cleaner Jeken PS-100A (Guangdong, China) for 30 minutes, resulting in a cloudy solution, which was then filtered through a Whatman Filter no. 1 with the help of n-hexane to extract the residual oil that might still be on the microcapsule's surface. The filtrate was then dried in a drying chamber with the temperature set at 218°C, which was weighed as the surface oil on each microcapsule formula (Sucianti et al., 2020). The encapsulation efficiency was determined using Equation 1.

$$\text{Encapsulation Efficiency (\%)} = \left( \frac{TO - SO}{TO} \right) \times 100$$

**Equation 1.** The encapsulation efficiency of soybean oil microcapsules. *Description:* Total oil (TO), Surface oil (SO).

### 2.3.2 Flowability test

Flowability of the microcapsule powder was evaluated using the Hausner Ratio (HR), an established indicator of interparticle cohesion and powder flow behavior. Bulk density ( $\rho_{bulk}$ ) was measured when the powder flowed unimpeded into a container, reflecting the packing density under natural flow conditions. Tapped density ( $\rho_{tapped}$ ) was obtained by compacting the powder through tapping. The formula is presented using Equation 2.

$$\text{Hausner Ratio} = \left( \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}} \right)$$

**Equation 2.** The flowability of soybean oil microcapsules is expressed as the Hausner ratio. *Description:* Tapped density ( $\rho_{tapped}$ ), Bulk density ( $\rho_{bulk}$ ).

### 2.3.3 Compressibility test

Compressibility was evaluated by calculating the Carr's compressibility index, a parameter that estimates the propensity of a powder to reduce in volume under pressure. The formula is presented using Equation 3.

$$\text{Carr's Index} = \left( \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{bulk}} \right) \times 100$$

**Equation 3.** The compressibility of soybean oil microcapsules is expressed as Carr's Index. *Description:* Tapped density ( $\rho_{tapped}$ ), Bulk density ( $\rho_{bulk}$ ).

### 2.3.4 Scanning Electron Microscope (SEM)

Morphological tests of the microcapsules were carried out using a JEOL JSM-6510 Scanning Electron Microscope (Tokyo, Japan). The microcapsules were previously coated with platinum (Pt) with an electric current of 10 mA within 150 seconds. Finally, the surface morphology of the microcapsules was observed at 1000x, 3000x, and 5000x magnification.

### 2.3.5 Particle Size Analysis (PSA)

Microcapsule particle size testing was characterized using a Particle Size Analyzer (PSA) type Beckman Coulter TM LS 13 320 (Indonesia). The microcapsule particle size test uses the PSA working principle of scattered light caused by laser diffraction. Particle Size Distribution (PSD) parameters were observed through SPAN values (Equation 4) (Zegzulka et al., 2020).

$$\text{SPAN Index} = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$$

**Equation 4.** The SPAN index of the particle size distribution. *Description:*  $D_{10}$ ,  $D_{50}$ , and  $D_{90}$ : Percentile diameters representing 10%, 50%, and 90% of the particle size distribution, respectively.

### 2.3.6 Antioxidant activity test

0.5 g of microcapsule was dissolved in 5 mL of ethanol for analysis and sonicated for 30 minutes. The sample filtrate was dotted on the thin-layer chromatography (TLC) Silica Gel F254 plate and compared with quercetin as the standard. Then, the TLC plate was developed

with the eluent chloroform:methanol: fumaric acid (9:1:1.5). The eluted TLC was dipped in 1,000 ppm DPPH solution and dried in a dark room (Ningsih et al., 2018). This test aims to qualitatively confirm the inherent antioxidant activity of the microcapsules, which is crucial for preventing the rapid oxidation of the encapsulated oils and extending the stability of the final tablet formulation.

#### 2.4 Preparations of SQ-LNS tablets

A tablet containing 700 mg in total weight was prepared using a direct compression method. The microcapsule as the active ingredient was first sieved with mesh no. 16 and then placed in the oven at 40°C for 30 minutes due to the microcapsule's agglomerated and high water content. The dried microcapsule was then mixed with other active substances, FeSO<sub>4</sub> and ZnSO<sub>4</sub>, which had previously been refined. After all that, it was combined with excipients, which are Avicel pH 102, HPMC, sodium starch glycolate, and talc.

A selected microcapsule formulation was advanced to the tablet development stage. This selection was based on its favorable characteristics, particularly in encapsulated lipid content, and its alignment with the primary objective of developing a lipid-based nutrient supplement to prevent stunting. Furthermore, a comprehensive evaluation of multiple formulations was not pursued due to practical constraints related to time and available resources. Accordingly, the chosen formulation was considered the most appropriate candidate for subsequent processing and characterization. The optimized soybean oil microcapsules obtained from this study were combined to develop the SQ-LNS tablets (Table 2).

**Table 2.** SQ-LNS tablet formulation with the percentage of each ingredient.

| Materials                            | Formula (%) |
|--------------------------------------|-------------|
| Soybean oil microcapsule             | 42%         |
| Ferrous sulfate (FeSO <sub>4</sub> ) | 9.4%        |
| Zinc sulfate (ZnSO <sub>4</sub> )    | 6%          |
| Avicel 102                           | 25%         |
| HPMC                                 | 7%          |
| Sodium starch glycolate              | 2%          |
| Talkum                               | q.s         |

#### 2.5 Evaluation of SQ-LNS tablets

According to the Indonesian Pharmacopoeia VI (2020), mandatory quality control tests for tablet dosage forms include weight uniformity, content uniformity, friability, disintegration, dissolution, and assay. In the present study, the evaluation of physical characteristics of the formulated SQ-LNS tablets encompassed organoleptic observation for preliminary stability, weight uniformity, size uniformity, tablet hardness, friability, and disintegration time tests. However, content uniformity and dissolution testing were not conducted due to limitations in analytical instrumentation and resource availability. Despite this, both parameters are considered critical quality attributes that reflect the consistency of drug content and in vitro release performance. Therefore, future studies will incorporate these tests to ensure compliance

with pharmacopoeial standards and further support the quality, safety, and efficacy of the developed SQ-LNS tablets.

#### 2.5.1 Organoleptic observation and tablet stability

A total of 4 tablets were taken randomly and observed for their physical condition, including their color and odor, every 3 days for the observation time interval.

#### 2.5.2 Weight uniformity

A total of 20 tablets were taken randomly and weighed one by one. The weighing results are then calculated using their average, SD, and %RSD for comparison with the Indonesian Pharmacopoeia IV (1995) requirements.

#### 2.5.3 Size uniformity

A total of 20 tablets were taken randomly for the diameter and thickness measured using a Precision Vernier Caliper 84-090. The measurement results were compared with the requirements of Indonesian Pharmacopoeia V (2014).

#### 2.5.4 Disintegration time

A total of 6 tablets were taken randomly and put into each basket on the test equipment, Disintegration Apparatus Agilent Varian VK 100, which had already been set to  $37\pm 2^\circ\text{C}$  using distilled water as the disintegration medium. After that, discs were also inserted into the tube on the test device. Then, the tablet disintegration time was observed, and the results were compared with the Indonesian Pharmacopoeia VI (2020) requirements. Further research on dissolution testing will use 0.1 N HCl as the medium to simulate stomach conditions.

#### 2.5.5 Tablet friability

A total of 10 tablets taken randomly were weighed, and the initial weight was recorded. The tablets were then inserted into the Agilent Dual-drum Friability Tester. The tool was then set with a rotation of 100x, then those 10 tablets were weighed again, and the final weight was recorded. Tablet friability was determined using Equation 5.

$$\text{Friability} = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\%$$

**Equation 5.** The friability percentage of tablets after mechanical stress. *Description:* Initial weight ( $W_0$ ), Final weight ( $W_1$ ).

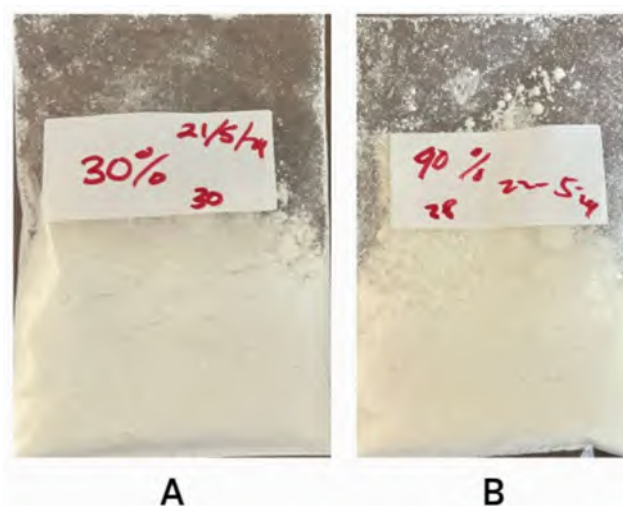
### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1 Microencapsulation of soybean oil

The result of each microcapsule concentration can be seen in Figure 1 based on the color of the microcapsule and how it is agglomerated with other microcapsules after being stored in a refrigerator.

Formulation 30% has a white powdered color, lighter than formulation 40%, which has a yellowish-white powdered color. This color difference happened due to the higher

concentration of soybean oil in formula 40%, causing a darker color and a change in how agglomerated the powder is. The high oil content of 40% will increase the water content and oil content on the surface of the microcapsules, so that the microcapsules will tend to stick, because formulas that have a higher core content will be more difficult to evaporate the water used as a carrier during the spray drying process (Supriyadi & Rujita, 2013).



**Figure 1.** The result of the microcapsule of the soybean oil formulation. *Description:* (A) Formula 30% and (B) Formula 40%

### 3.2 Evaluation of soybean oil microcapsules

#### 3.2.1 Encapsulation efficiency (EE%)

The encapsulation efficiency value for the 30% and 40% microcapsule formulations was 93.36% and 79.83%, respectively. The higher %EE value in the 30% formulation can be attributed to the higher proportion of maltodextrin and isolated soy protein (ISP), which enhances the efficiency of soybean oil coating. Although commonly used as an encapsulation material, maltodextrin has relatively low emulsification capacity, which may lead to inadequate film formation. The addition of ISP stabilizes the emulsion, improving encapsulation performance (Wardani et al., 2021; Purnamayati et al., 2016).

Despite having a lower %EE, the 40% formulation was selected for further characterization and development. This decision was based on the higher absolute amount of encapsulated oil, 31.93 grams, compared to 27.99 grams in the 30% formulation. Considering the potential application of this formulation as a lipid-based nutritional supplement, the higher oil content provided by the 40% formulation was deemed more suitable for progression to the tablet formulation stage. Additionally, the 40% microcapsule formulation exhibited favorable physicochemical properties, including uniform spherical morphology with minimal surface oil, as observed via scanning electron microscopy (SEM), and a narrow SPAN value of 1.003, indicating homogeneous particle size distribution. These properties further validate the selection of this formulation as the optimal candidate for further powder characterization, including flow and compressibility assessment, as well as subsequent tablet production.

### 3.2.2 Flowability test

Flowability of the 40% soybean oil microcapsule powder was evaluated using the Hausner ratio (HR). In this study, the bulk density was 0.424 g/mL (25.02 g/59 mL), and the tapped density was 0.511 g/mL (25.02 g/49 mL)—substitution into Equation 6.

$$\text{Hausner Ratio} = \left( \frac{0.511}{0.424} \right) = 1.205$$

**Equation 6.** The result of the Hausner Ratio calculation for microcapsule powder. *Description:* Tapped density = 0.511 g/mL; Bulk density = 0.424 g/mL.

USP <1174> (2024) states that a Hausner ratio below 1.25 indicates passable flowability, while values above 1.25 represent poor flow. The obtained value of 1.205 suggests that the microcapsule powder exhibits passable but not optimal flowability. This outcome is consistent with the properties of spray-dried microcapsules containing oil-based cores, where residual moisture and surface oil can increase cohesiveness and hinder free flow. This limitation was acceptable given the formulation goal, and further tableting was facilitated by adding excipients to improve blendability.

### 3.2.3 Compressibility test

Using Carr's compressibility index, compressibility was assessed to evaluate the powder's capacity to decrease volume under mechanical pressure. Substituting the same densities into Equation 7.

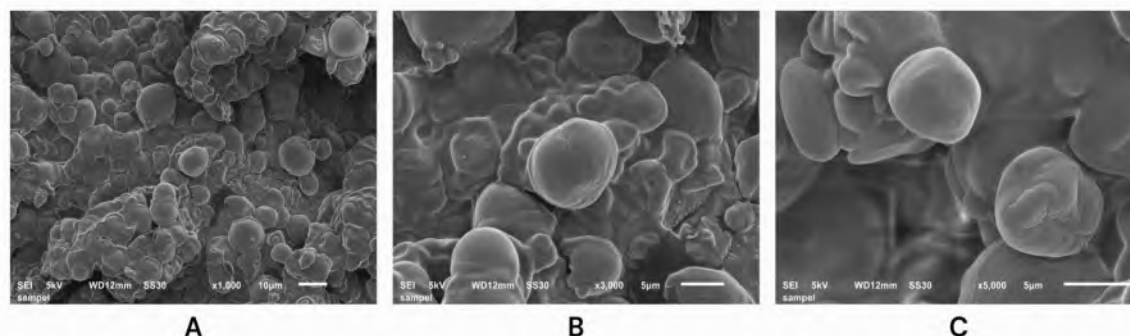
$$\text{Carr's Index} = \left( \frac{0.511 - 0.424}{0.511} \right) \times 100 = 17.02\%$$

**Equation 7.** The result of Carr's Index calculation for microcapsule powder. *Description:* Tapped density = 0.511 g/mL; Bulk density = 0.424 g/mL.

According to the USP <1174> (2024), Carr's index between 16–20% reflects fair compressibility, suggesting moderate packing efficiency with a tendency toward interparticle cohesion.

### 3.2.4 Scanning Electron Microscope (SEM)

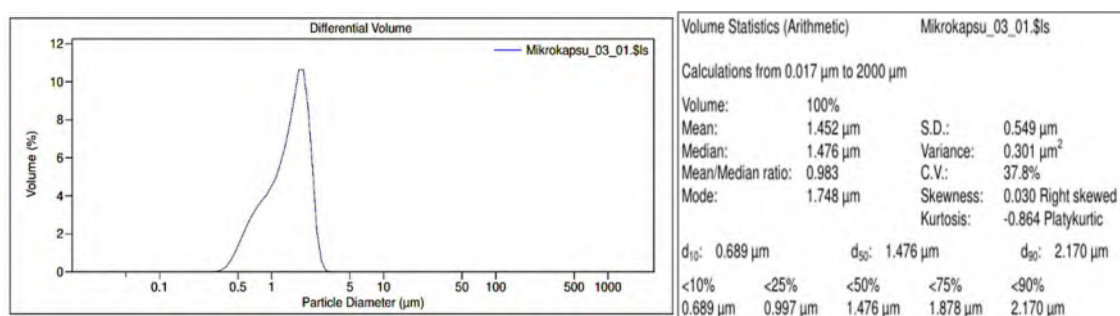
A morphological analysis of the microcapsules of the 40% formulation conducted by scanning electron microscope (SEM) showed a picture of microcapsules adhering to each other, as shown in Figure 2. However, the microcapsules appeared solid and round, with minimal visible oil on the microcapsule surface. According to the research conducted by Khamidah et al. (2017), the small globules observed on the surface of the microcapsules are presumed to be unencapsulated oil. Based on the SEM results obtained in this study, the presence of oil globules on the surface of microcapsules was minimal, indicating that the encapsulation process was effective and optimal. Furthermore, adhesion between microcapsules can occur due to high water content during sample analysis. (Khamidah et al., 2017).



**Figure 2.** Morphological profile of the 40% soybean oil microcapsule formulation. *Description:* (A) 1000x magnification, (B) 3000x magnification, and (C) 5000x magnification.

### 3.2.3 Particle Size Analysis (PSA)

Particle size analysis of microcapsules with PSA in Figure 3 shows particle size results and their span value. Microcapsules are generally defined as particles with a size range of 1-1,000  $\mu\text{m}$  (Peng et al., 2023). Meanwhile, some sources (Shahidi & Han, 1993; Ravi & Parthasarathy, 2013) define microcapsules more broadly or include the submicron range (0.1-1  $\mu\text{m}$ ) up to several millimeters with various shapes, depending on the method used. Therefore, the result of the average particle being 1.452  $\mu\text{m}$  still meets the criteria for microcapsules and does not fall into the domain of nanocapsules 10–1000 nm (0.01–1  $\mu\text{m}$ ) (Tolve et al., 2016). The width of the particle distribution can be seen from the span value. The span value of the microcapsules was 1.46. A narrower span value indicates a more uniform particle shape and size. Therefore, the SPAN value can also be used to assess a powder's flowability, where the span value of  $S \leq 1.5$  indicates good flowability, while  $S > 1.5$  indicates poor flowability (Zegzulka et al., 2020). Based on the span value obtained, it is known that the microcapsules have good flowability, especially for the tableting process.



**Figure 3.** Particle size analysis results of the 40% soybean oil microcapsule formulation.

### 3.2.4 Antioxidant activity test

The analysis was done qualitatively using the thin-layer chromatography method with DPPH spotting. The results of antioxidant activity are shown in Figure 4.

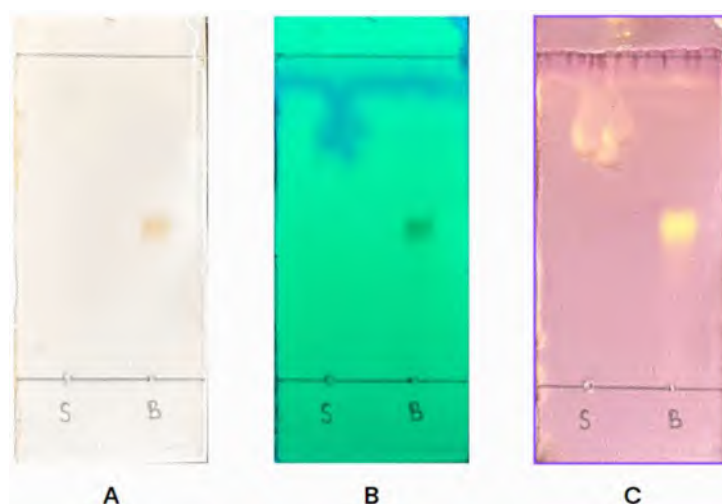
Quercetin is used for comparison because it is a flavonoid compound with strong and stable antioxidant activity (Cizmarova et al., 2023). This activity is caused by the formation of

hydrogen bonds between hydroxyl groups on ring B and electronegative atoms on other rings, with the hydroxyl group at the third position on ring C playing an important role in stabilizing free radicals (Parcheta et al., 2021). The difference in retention time at the sample point (S) compared to the quercetin standard (B) may be due to the difference in the composition of antioxidant compounds contained in quercetin and the microcapsule sample. Microcapsules contain soy protein isolate (ISP) as the coating matrix, which naturally contains isoflavone antioxidant compounds such as genistein and daidzein (Sulistiyowati et al., 2018). Differences in chemical structure and types of antioxidant compounds can both affect color stability and retention time. Quantitative antioxidant analysis was not conducted due to time and cost constraints and because it was not the primary focus of this research.

Meanwhile, this qualitative test primarily aims to confirm the presence of antioxidant compounds in the matrix after the microencapsulation process. The results show a pale yellow color on the TLC plate with DPPH, indicating that the microencapsulated samples, particularly ISP, have antioxidant activity. Antioxidant compounds will reduce DPPH and produce a yellow color (Sumardi et al., 2024). Antioxidants function in reducing oxidative stress that can cause cell and DNA damage. Continuous cell and DNA damage can lead to inflammation or recurrent infectious diseases, contributing to stunting (Rizzo et al., 2023; Badrya et al., 2024).

### 3.3 Preparations of SQ-LNS tablets

Microcapsules with a 40% formula made SQ-LNS tablets because they had more encapsulated oil at 39.93 g. The 40% microcapsule formula will be mixed with iron, zinc, and other excipients to assist in tableting. Iron has physical characteristics in the form of crystals and is yellow-brown in color; thus, when the materials are homogenized and the tablet is compressed, the tablets do not appear homogeneous.



**Figure 4.** Antioxidant activity on TLC Plate of S: 40% soybean oil microcapsule formulation compared with Quercetin (B). *Description:* (A) Visible light, (B) UV light 254 nm, and (C) Visual after DPPH.

### 3.4 Evaluation of SQ-LNS tablets

#### 3.4.1 Organoleptic observation and tablet stability

Organoleptic results of the tablets showed a white color with brown spots that were unevenly distributed. The tablets also exhibited a distinctive soybean-like odor. Stability was assessed visually by monitoring these physical attributes during storage in brown glass bottles placed in a closed room under ambient conditions. Observations were conducted at three-day intervals, as presented in Figure 5. There were no significant changes in odor and color throughout the observation period; therefore, the supplement tablets were considered to maintain acceptable stability during storage.

However, it should be noted that the stability evaluation in the present study was limited to organoleptic observations due to constraints in available analytical resources and instrumentation. Comprehensive stability studies, including moisture content analysis, active ingredient assay, and degradation profiling per the guidelines of the International Council for Harmonisation (ICH), are planned in future investigations to ensure the developed formulation's long-term quality and shelf life.

#### 3.4.2 Weight uniformity

Tablet weight uniformity testing was obtained from the weights of each of the 20 tablets. Tablet size requirements are compared with the requirements according to the Indonesian Pharmacopoeia IV Edition (1995), which, for tablets with weights greater than 300 mg, has the requirement that no more than two tablets deviate by 5% from the average weight and none of the tablets deviate by 10% from the average weight of the tablets. Based on the results obtained, the 20 tablets meet the requirements (Table 3).

**Table 3.** Weight uniformity test data of SQ-LNS Tablets

| Number of tablets          | Weight (mg) | Number of tablets    | Weight (mg) |
|----------------------------|-------------|----------------------|-------------|
| 1                          | 701.9       | 11                   | 701.2       |
| 2                          | 701.5       | 12                   | 699.1       |
| 3                          | 699.2       | 13                   | 704.5       |
| 4                          | 702.5       | 14                   | 701.3       |
| 5                          | 701.0       | 15                   | 701.5       |
| 6                          | 702.1       | 16                   | 700.7       |
| 7                          | 699.5       | 17                   | 700.9       |
| 8                          | 699.4       | 18                   | 701.1       |
| 9                          | 702.7       | 19                   | 701.4       |
| 10                         | 703.0       | 20                   | 703.4       |
| Average tablet weight (mg) |             | 701.395              |             |
| Upper limit 5% (mg)        |             | Upper limit 10% (mg) |             |
| 701.395                    |             | 771.53               |             |
| Lower limit 5% (mg)        |             | Lower limit 10% (mg) |             |
| 666.32                     |             | 631.25               |             |

#### 3.4.3 Size uniformity

Tablet size uniformity testing obtained results in the diameter and thickness of each of the 20 tablets. Tablet size requirements are compared with the requirements of the rules

according to the Indonesian Pharmacopoeia Edition V (2014). The results of measuring tablets based on their diameter show that the conditions do not exceed 3 times the thickness of the tablet and are not less than 4/3 times the thickness. The tablet's thickness requires that the deviation be less than 5% overall. The deviation of the thickness of 20 tablets is 2.87%. Based on the results obtained, the 20 tablets meet the requirement (Table 4).



**Figure 5.** Organoleptic observation of tablets formulated with 40% soybean oil microcapsules on (A) First week, (B) Second week, (C) Third week, (D) Fourth week, and (E) Fifth week.

**Table 4.** Measurements of SQ-LNS tablet thickness and diameter.

| Number of tablets             | Diameter (mm) | Thickness (mm) | Number of tablets | Diameter (mm) | Thickness (mm) |
|-------------------------------|---------------|----------------|-------------------|---------------|----------------|
| 1                             | 12.05         | 5.025          | 11                | 12.05         | 5.050          |
| 2                             | 12.05         | 5.075          | 12                | 12.05         | 5.025          |
| 3                             | 12.05         | 5.000          | 13                | 12.025        | 5.025          |
| 4                             | 12.05         | 5.125          | 14                | 12.05         | 5.050          |
| 5                             | 12.025        | 5.025          | 15                | 12.05         | 5.000          |
| 6                             | 12.05         | 5.025          | 16                | 12.05         | 5.000          |
| 7                             | 12.05         | 5.025          | 17                | 12.05         | 5.025          |
| 8                             | 12.075        | 5.025          | 18                | 12.05         | 5.025          |
| 9                             | 12.05         | 5.025          | 19                | 12.05         | 5.025          |
| 10                            | 12.05         | 5.025          | 20                | 12.025        | 5.000          |
| Average tablet diameter (mm)  |               |                |                   | 12.0475       |                |
| Average tablet thickness (mm) |               |                |                   | 5.03          |                |
| Upper limit of diameter (mm)  |               |                |                   | 15.09         |                |
| Lower limit of diameter (mm)  |               |                |                   | 6.71          |                |
| Deviation of tablet thickness |               |                |                   | 2.87%         |                |

#### 3.4.4 Disintegration time

Tablet disintegration time was obtained from when 6 of the tablets completely disintegrated without leaving any residue or palatable mass behind on the basket tubes. The result of the disintegration test was  $\pm 3$  minutes 29 seconds for one batch of rounds, which has passed the requirements of Indonesia Pharmacopoeia VI (2020) for disintegrating tablets, which is supposed to be less than 15 minutes for uncoated tablets.

The result shows a relatively early disintegration of the tablets due to sodium starch glycolate (Primogel) acting as a superdisintegrant. Primogel is an enhancing agent that can effectively accelerate the tablet disintegration process without making it physically brittle or

losing its structural integrity (Zarmpi et al., 2017). This capability is achieved through a dual mechanism, namely, enhancing the wetting of particle surfaces (wicking) and facilitating the rapid expansion of the tablet matrix. This combination accelerates fluid penetration and prompts the tablet to disintegrate in about 2 to 3 minutes.

#### 3.4.5 Tablet friability

Measurement of friability or tablet fragility showed a value of 0.38%. Syukri (2018) states that a standard tablet has a friability value of <1%. The results of the tablet friability test were concluded to meet the literature requirements—the type and concentration of binder influence tablet friability. HPMC is known as a good binder in direct compression tablet formulation. The higher the HPMC concentration, the smaller the tablet friability value (Thomas et al., 2021; Khatri et al., 2018)

### 4. CONCLUSION

Microcapsules with a formulation comparing maltodextrin, CMC, IPK coating materials to soybean oil of 40% are the best comparison formulations. The formulation yields 28% and 79.83% encapsulation efficiency (%EE) of 79.83%. The 40% formulation microcapsules have a *Span Value* of 1.003  $\mu\text{m}$ , and the morphology looks round and minimal oil on the surface of the microcapsules, indicating that the 40% formulation can encapsulate the core material well. The characteristics of SQ-LNS tablets meet the organoleptic observation test, size uniformity, weight uniformity, disintegration time, and tablet friability.

### ACKNOWLEDGEMENT

This study was funded by Padjadjaran University and the Ministry of Research, Technology, and Higher Education Indonesia (Ristekdikti). The authors would like to express their gratitude to Parlan and Nandang Permadi for their contributions and support to this research.

### CONFLICT OF INTEREST

All authors declared that there was no conflict of interest.

### REFERENCES

- Arimond, M., Zeilani, M., dan Jungjohann, S. (2015). Considerations in developing lipid-based nutrient supplements for prevention of undernutrition: experience from the international lipid-based nutrient supplements (ilins) project. *Maternal and Child Nutrition*, 11 (4): pp.31-61. <https://doi.org/10.1111/mcn.12049>.
- Badrya, L., Gunarti, D.R., dan Wulandari, Y. (2024). Superoxide dismutase (sod) activity in stunted children: review article. *Science Midwifery*, 12(2): pp.983-991. <https://doi.org/10.35335/midwifery.v12i2.1581>.
- Cizmarova, B., Hubkova, B., & Birkova, A. (2023). Quercetin as an effective antioxidant against superoxide radical. *Functional Food Science*, 3(3): pp.15–25. <https://doi.org/10.31989/ffs.v3i3.1076>.

- Hasrini, R.F., Zakaria, F.R., dan Suparto, I.H. (2017). Mikroenkapsulasi minyak sawit mentah dengan penyalut maltodekstrin dan isolat protein kedelai. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 28(1): pp.10-19. <https://doi.org/10.6066/jtip.2017.28.1.10>.
- Kanchana, K. (2016). A review on Glycine max (L.) merr. (soybean). *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 5(1): pp.356-371. <https://doi.org/10.21107/agrointek.v14i1.6311>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). Prevalensi stunting di indonesia turun ke 21,6% dari 24,4%. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20230125/3142280/prevalensi-stunting-di-indonesia-turun-ke-216-dari-244/> [Accessed 14th January 2024].
- Khamidah, S.Z., Hastarini, E., Fardiaz, D., dan Budijanto, S. (2017). Mikroenkapsulasi konsentrasi asam lemak tak jenuh dari minyak ikan patin, *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 30(2): pp.143-151. <https://doi.org/10.6066/jtip.2019.30.2.143>.
- Khatiri, P., Katikaneni, P., Desai, D., dan Minko, T. (2018). Affinisol HPMC polymers for direct compression process applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 47(1): pp.461-467. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.08.018>.
- Ningsih, T.E., Siswanto, dan Winarsa, R. (2018). Aktivitas antioksidan kedelai edamame hasil fermentasi kultur campuran oleh *Rhizopus oligosporus* dan *Bacillus subtilis*. *Berkala Saintek*, 6(1): pp.17-21. <https://doi.org/10.19184/bst.v6i1.7556>.
- Parcheta, M., Świsłocka, R., Orzechowska, S., Akimowicz, M., Choińska, R., Lewandowski, W. (2021). Recent Developments in Effective Antioxidants: The Structure and Antioxidant Properties. *Materials (Basel)*, 14(8): pp.1984. <https://doi.org/10.3390/ma14081984>.
- Peng, Q., Meng, Z., Luo, Z., Duan, H., Ramaswamy, H.S., dan Wang, C. (2023). Effect of emulsion particle size on the encapsulation behavior and oxidative stability of spray microencapsulated sweet orange oil (*Citrus aurantium* Var. *dulcis*). *Foods*, 12(1): pp.116-129. <https://doi.org/10.3390/foods12010116>.
- Purnamayati, L., Dewi, E.N., dan Kurniasih, R.A. (2016). Karakteristik fisik mikrokapsul fikosianin spirulina pada konsentrasi bahan penyalut yang berbeda. *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, 9(1): pp. 1-8. <https://doi.org/10.20961/jthp.v9i2.12844>.
- Rizzo, J., Min, M., Adnan, S., Afzal, N., Maloh, J., Chambers, C.J., Fam, V., and Sivamani, R.K. (2023). Soy protein containing isoflavones improves facial signs of photoaging and skin hydration in postmenopausal women: results of a prospective randomized double-blind controlled trial. *Nutrients*, 15(19):1-15. <https://doi.org/10.3390/nu15194113>.
- Ravi, D., Usha, G., & Parthasarathy, R. (2013). Microencapsulation technique for selected probiotics and prebiotics. *Malaysian Journal of Science*, 32(2): pp.33-38. <https://doi.org/10.22452/mjs.vol32no1.2>.
- Shahidi, F., & Han, X.-Q. (1993). Encapsulation of food ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 33(6): pp.501-547. <https://doi.org/10.1080/10408399309527645>.
- Sucianti, S., Nurhaeni, N., dan Hardi, J. (2020). Mikroenkapsulasi ekstrak kulit buah naga super merah (*Hylocereus costaricensis*) pada berbagai massa maltodekstrin dan aplikasinya sebagai antioksidan. *KOVALEN*, 6(3): pp.191-197. <https://doi.org/10.22487/kovalen.2020.v6.i3.9889>.

- Sulistiyowati, E., Martono, S., Riyanto, S., Lukitaningsih, E. (2018). Analisis Daidzein dan Genistein pada Kedelai (*glycine max* l. Merrill) Varietas Anjasmoro, Argomulyo dan Dena 2 Menggunakan Metode KCKT. *Media Farmasi Indonesia*, 13(1): pp.1299–1304. <https://mfi.stifar.ac.id/MFI/article/view/40>.
- Sumardi, Anastasya, D.A., Tarigan, S.T., Insyara, K., dan Yufita, U.M. (2024). Uji aktivitas antioksidan noda klt preparatif dari ekstrak tumbuhan nyirih (*Xylocarpus granatum*). *Forte Journal*, 4(1): pp.51-162. <https://doi.org/10.51771/fj.v4i1.764>.
- Supriyadi, dan Rujita, A.S. (2013). Karakteristik mikrokapsul minyak atsiri lengkuas dengan maltodekstrin sebagai enkapsulan. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 24(2): pp.201-208. <https://doi.org/10.6066/jtip.2013.24.2.201>.
- Syukri, Y. (2018). *Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid*. Yogyakarta, Universitas Islam Indonesia.
- Thomas, N.A., Abdulkadir, W.S., Taupik, M., dan Oktaviana, N. (2021). Pengaruh konsentrasi hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) sebagai bahan pengikat pada sediaan tablet ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*.). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3): pp.158-167. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v1i3.11667>.
- Tolve, R., Galgano, F., Caruso, M. C., Tchuenbou-Magaia, F. L., Condelli, N., Favati, F., & Zhang, Z. (2016). Encapsulation of health-promoting ingredients: Applications in foodstuffs. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 67: pp.1-131. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1205552>.
- United States Pharmacopeial Convention. (2024). *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 43–NF 38), General Chapter <1174> Powder Flow*. United States Pharmacopeial Convention.
- Wardani, M.A., dan Dewi, L. (2021). Pemanfaatan probiotik dalam cookies labu kuning sebagai strategi pengembangan produk biskuit fungsional. *Teknologi Pangan: Media Informasi dan Komunikasi Ilmiah Teknologi Pertanian*, 12(2): pp.239-249. <https://doi.org/10.35891/tp.v12i2.2574>.
- Waliansyah, R.R. (2020). Identifikasi Jenis Biji Kedelai (*Glycine max* L) Menggunakan Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM) dan K-Means Clustering. *Jurnal Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer*, 7(1): pp.17-26. <https://doi.org/10.25126/JTIK202071066>.
- World Health Organization. (2015). Guideline: Stunting in a nutshell. Available from: <https://www.who.int/news/item/19-11-2015-stunting-in-a-nutshell> [Accessed January 28, 2024].
- Yuliantini, E., Kamsiah, K., dan Maigoda, T.C. (2022). Food intake with stunting events in fisherman family in bengkulu city. *Aceh Nutrition Journal*, 7(1): pp.79-88. <http://dx.doi.org/10.30867/action.v7i1.579>.
- Zarmpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., and Fotaki, N. (2017). Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 111(1): pp.1-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.004>.
- Zegzulka, J., Gelnar, D., Jezerska, L., Prokes, R., and Rozbroj, J. (2020). Characterization and flowability methods for metal powders. *Scientific Reports*, 10(2): pp.1-19. <https://doi.org/10.1007/s40964-023-00484-x>.

**Efek Toksik Pemberian Ekstrak Daun Mundar (*Garcinia forbesii* King)  
Pada Ginjal *Rattus norvegicus* Jantan Galur Wistar**

*Toxic Effect Of Extract Of Mundar Leaves (Garcinia forbesii King) On The Kidneys Of Rattus norvegicus Male Strain Wistar*

**Azma Rosida<sup>1\*</sup>, Adinda Salma Reyhana<sup>2</sup>, Erida Wydiamala<sup>3</sup>, Joharman Joharman<sup>4</sup>,  
Mohammad Rudiansyah<sup>1,5</sup> dan Fujiati Fujiati<sup>1,6</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Program Doktor, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,  
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,  
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung  
Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas  
Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>5</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas  
Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

<sup>6</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Lambung  
Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

\*Corresponding author: [dr.azmarosida@ulm.ac.id](mailto:dr.azmarosida@ulm.ac.id)

**Diterima:** 3 Januari 2025; **Disetujui:** 25 Juli 2025; **Dipublikasi:** 29 Juli 2025

**Abstrak**

Tumbuhan mundar (*Garcinia forbesii* King) merupakan tanaman khas yang tumbuh di Indonesia dan Malaysia telah dimanfaatkan masyarakat secara empiris sebagai obat penyakit kulit, malaria, dan diabetes. Tujuan penelitian untuk mengetahui efek toksik pemberian ekstrak daun Mundar terhadap ginjal. Metode penelitian menggunakan uji toksisitas akut berdasarkan pedoman BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) nomor 10 tahun 2022. Hewan uji terdiri dari 25 *Rattus norvegicus* (tikus putih) jantan galur Wistar terbagi 4 kelompok perlakuan dosis 5, 50, 300, 2000 mg/KgBB dan 1 kelompok kontrol (akuades). Pengamatan dilakukan selama 14 hari. Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan perbedaan signifikan kadar ureum ( $p=0,003$ ) dan kreatinin ( $p=0,006$ ), sedangkan indeks ginjal ( $p=0,60$ ) tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Ekstrak daun Mundar dosis 300 dan 2000 mg/KgBB meningkatkan rerata kadar ureum di atas normal, sedangkan rerata kadar kreatinin masih dalam rentang normal. Pemeriksaan histopatologi ginjal menunjukkan nekrosis tubulus proksimal dan atrofi glomerulus ginjal pada dosis 300 dan 2000 mg/KgBB. Kesimpulan ekstrak daun Mundar dosis 300 dan 2000 mg/KgBB meningkatkan kadar ureum, menyebabkan kerusakan tubulus dan glomerulus ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar.

**Kata kunci:** Ekstrak daun; *Garcinia*; Ginjal; Kreatinin; Ureum; Tikus putih

**Abstract**

The community in Indonesia and Malaysia empirically uses the mundar plant (*Garcinia forbesii* King), a typical plant of the region, as a medicine for skin diseases, malaria, and diabetes. The study aimed to determine the toxic effects of giving the Mundar Leaf extract to the kidneys. The research method uses an acute toxicity test based on BPOM (Food and Drug Supervisory Agency) guidelines 10 of 2022. The test animals consisted of 25 males *Rattus norvegicus* (white rats) of the Wistar strain, divided into four treatment groups of 5, 50, 300, and 2000 mg/KgBB, and one control group (equates). Observations were carried out for 14 days. The results of the One-Way ANOVA test showed a significant difference in urea ( $p=0.003$ ) and creatinine ( $p=0.006$ ) levels, while the renal index ( $p=0.60$ ) showed no significant difference between groups. Mundar leaf extract doses of 300 and 2000 mg/KgBB increased the average urea level above normal, while the average creatinine level was still in the normal range. Histopathological examination of the kidneys showed proximal tubule necrosis and renal glomerular atrophy at 300 and 2000 mg/KgBB. Conclusion that Mundar Leaves extract at doses of 300 and 2000 mg/KgBB increased urea levels, causing damage to the tubules and glomerulus of the kidney of white rats (*Rattus norvegicus*) male of the Wistar strain.

**Keywords:** Creatinine; *Garcinia*; Leaf extract; Kidney; Urea; White rat

**1. PENDAHULUAN**

Indonesia merupakan salah satu negara beriklim tropis yang dikenal dengan keanekaragaman hayatinya. Keanekaragaman ini mencakup 30.000 jenis tumbuhan, di mana 7.000 di antaranya memiliki manfaat, dan 2.500 tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai tanaman obat (Anjani *et al.*, 2021). Salah satu tanaman yang dapat digunakan oleh masyarakat sebagai obat alternatif adalah tumbuhan mundar (Gambar 1). Tumbuhan mundar (*Garcinia forbesii* King) merupakan tanaman khas yang berasal dari Kalimantan, Sumatera, dan Malaysia, yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati penyakit kulit, malaria, dan diabetes (Sutomo, Arnida, *et al.*, 2021; Wairata *et al.*, 2022).

Penelitian fitokimia secara kuantitatif menunjukkan bahwa daun *Garcinia Forbesii* King memiliki potensi aktivitas antioksidan yang signifikan (Sutomo *et al.*, 2020). Ekstrak etanol dari daun *Garcinia forbesii* mengandung senyawa yang kaya akan alkaloid metabolik, flavonoid, fenol, tanin, dan steroid, yang bermanfaat untuk mengobati berbagai jenis penyakit. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder dan manfaat tumbuhan *Garcinia Forbesii* King (Kazmierczak *et al.*, 2023; Sutomo, Kiptiah, *et al.*, 2021; Wairata *et al.*, 2021).

Penelitian uji toksisitas menjadi penting untuk dilakukan untuk memastikan keamanan penggunaan tumbuhan mundar, karena obat alami sebenarnya dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan bagi tubuh (Mahmud *et al.*, 2023). Uji toksisitas akut merupakan bagian dari uji praklinik yang bertujuan untuk menilai efek toksik dari suatu senyawa setelah pemberian sediaan uji dengan satu atau beberapa dosis dalam kurun waktu 24 jam (Rudiansyah *et al.*, 2025). Ginjal adalah salah satu organ yang rentan terhadap toksisitas, mengingat perannya dalam mengeluarkan zat toksik dari tubuh (Asif, 2012; De Oliveira *et al.*, 2011; Kurniawan *et al.*, 2024).

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang secara spesifik menyelidiki efek toksik pemberian ekstrak Daun Mundar terhadap ginjal tikus. Sebelumnya Rudiansyah *et al.* (Rudiansyah *et al.*, 2025) mengenai uji toksisitas akut dan penentuan dosis letal 50 (LD<sub>50</sub>) ekstrak Daun Mundar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Penelitian ini mengajukan hipotesis bahwa pemberian ekstrak daun Mundar pada dosis tinggi dapat memberikan efek nefrotoksis pada ginjal tikus putih Jantan galur Wistar.

Fungsi ginjal dapat dievaluasi melalui pengukuran kadar kreatinin dan ureum. Kerusakan yang diakibatkan zat toksik pada ginjal dapat diidentifikasi melalui penyusutan organ dan kerusakan pada struktur glomerulus atau tubulus (Jannah & Budijastuti, 2022; Ubang *et al.*, 2022). Tujuan penelitian ini untuk menganalisis efek toksisitas akut ekstrak daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) pada ginjal melalui penilaian terhadap kadar ureum, kreatinin, indeks ginjal dan gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) Jantan galur Wistar.

## 2. BAHAN DAN METODE

### 2.1 Bahan dan alat

#### 2.1.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi daun Mundar, ekstrak metanol daun mundar 70%, pakan standar tikus, ketamin, aquades, serum tikus, reagen untuk pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin, larutan NaCl, larutan *buffer* normal formalin 10%, serta reagen pewarnaan Hematoxylin-Eosin.

#### 2.1.2 Alat

Kandang tikus berukuran 47 x 33 x 15 cm, oven pengeringan, blender, gelas beker (Pyrex), timbangan analitik (KERN), Eyela *rotary evaporator*, *waterbath*, kertas saring, *freeze dryer* (Switzerland, Lyovapor L200), sonde oral tikus ukuran 10 cm, timbangan digital (KrisChef), spuit 1 mL, 3 mL, tabung penampung darah vacutainer tutup merah 3 mL, sentrifus (DLab), peralatan bedah, kaca obyek, alat analisis kimia (Pentra C400), mikroskop cahaya Nikon Eclipse E100LED MVR, software OptiLab Viewer dan Image Raster.

### 2.2 Metode

#### 2.2.1 Pengumpulan dan determinasi daun Mundar

Pengumpulan daun Mundar dilakukan dari Desa Biih, Kecamatan Karang Intan, Martapura, Kabupaten Banjar, Provinsi Kalimantan Selatan (Gambar 1). Determinasi tanaman untuk memastikan identitas tanaman yang digunakan dilaksanakan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Kalimantan Selatan nomor surat 28/LB.LABDASAR/XI/2023.

Alur pengujian toksisitas ekstrak Daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) pada ginjal *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar dimulai dari identifikasi tanaman, ekstraksi daun Mundar menggunakan teknik maserasi. Hasil ekstraksi dilanjutkan proses freeze drying sehingga diperoleh ekstrak yang siap diberikan kepada hewan coba. Uji toksisitas akut menggunakan 5

tingkatan dosis 5, 50, 300, dan 2000 mg/dL diberikan secara oral selama 14 hari. Hari ke 15 tikus dilakukan sacrificio diambil darah dan organ hepar untuk dianalisis (Gambar 2).



**Gambar 1.** Pohon, buah, dan daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) dari Kalimantan Selatan.

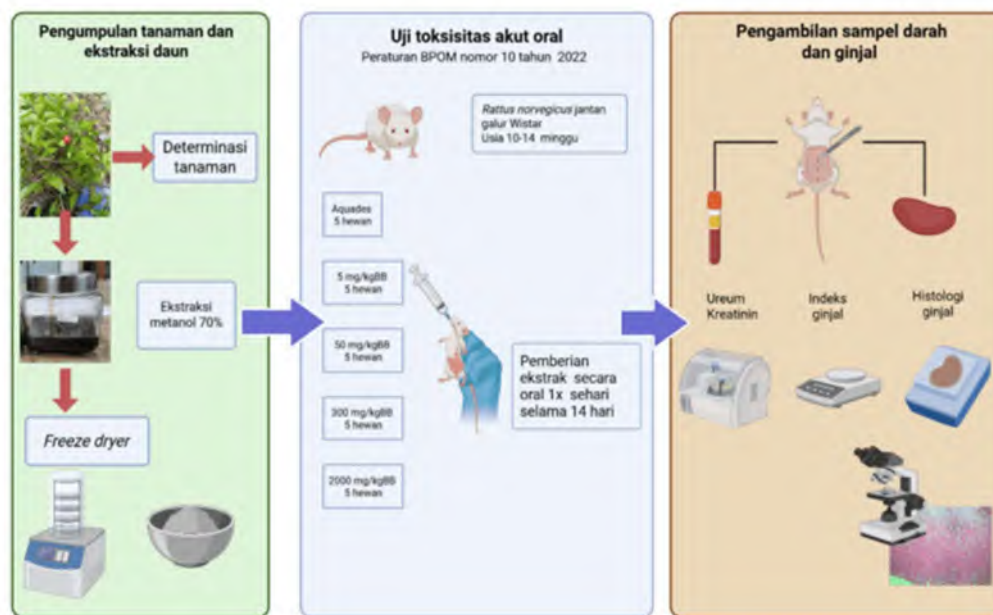
### 2.2.2 Pembuatan ekstrak Daun Mundar

Sebanyak 10 kg daun Mundar yang telah dipisahkan dari ranting dibersihkan, kemudian dikeringkan menggunakan oven suhu 45-55<sup>0C</sup> selama 24 jam selama tiga hari berturut-turut agar daun benar-benar kering. Daun Mundar yang telah kering sempurna dihaluskan menggunakan blender sehingga diperoleh 2133,4gram simplisia daun Mundar kering halus. Simplisia tersebut kemudian menjalani proses maserasi menggunakan pelarut methanol 70%, dengan cara seluruh somplisia direndam dan diaduk merata dalam toples kaca yang ditutup rapat, kemudian didiamkan semalaman selama 24 jam. Setelah 24 jam, larutan disaring sehingga diperoleh colatura pertama. Simplisia kemudian direndam Kembali dengan methanol 70% yang baru, didiamkan selama 24 jam sambil diaduk, dan proses ini diulangi hingga diperoleh colatura ketiga. Setelah proses maserasi selesai, ketiga colatura tersebut (colatura 1, 2, dan 3) menjalani proses evaporasi untuk mendapatkan ekstrak daun Mundar, yang kemudian dilanjutkan dengan proses pengentalan menggunakan *waterbath* (Dillasamola *et al.*, 2023; Kinanti *et al.*, 2023) Ekstrak kental yang diperoleh dari proses *waterbath* sebanyak 200,44 gram kemudian menjalani proses *freeze drying* untuk menghilangkan residu methanol, sehingga diperoleh ekstrak bersih yang siap digunakan dalam uji toksisitas akut pada hewan hewan coba.

### 2.2.3 Uji toksisitas akut

#### 2.2.3.1 Pemilihan dan pemeliharaan hewan coba

Penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, berusia 10-14 minggu dengan berat badan 150 200 gram, Dimana variasi berat badan tikus tidak melebihi 20%. Aklimatisasi hewan coba dilakukan selama satu minggu sebelum perlakuan, dengan pemberian pakan dan minum standar di dalam ruangan berpendingin udara suhu 25 ± 2<sup>0C</sup>. Pencahayaan diatur selama 12 jam siklus terang dan gelap, serta lingkungan penelitian dijaga agar bebas dari kebisingan. Seluruh prosedur penelitian dilaksanakan dengan mengacu pada prinsip kesejahteraan hewab sesuai dengan pedoman Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM).



**Gambar 2.** Diagram alur pengujian toksisitas ekstrak Daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) pada ginjal *Rattus norvegicus* Jantan Galur Wistar.

#### 2.2.3.2 Perlakuan hewan coba

Penelitian ini mengikuti pedoman uji toksisitas praklinik dari BPOM Indonesia nomor 10 tahun 2022. Metode yang digunakan adalah dosis tetap 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik No.075/KEPK-FKIKULM/EC/VI/2024 dari komisi etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Kalimantan Selatan.

Penentuan jumlah sampel dilakukan dengan menggunakan rumus Federer, yaitu  $(t-1)(n-1) \geq 15$ , di mana  $t$  adalah jumlah perlakuan dan  $n$  adalah jumlah sampel per kelompok. Berdasarkan perhitungan ini, diperlukan sekitar 4,75~5 ekor tikus per kelompok, sehingga total sampel yang digunakan adalah 25 ekor.

Ekstrak daun Mundar yang dilarutkan dalam akuades diberikan sebanyak 2,5 mL melalui sonde oral sekali setiap 24 jam selama 14 hari. Pada hari ke-15, hewan coba dilakukan *sacrificio* untuk pengambilan sampel darah dan organ ginjal.

#### 2.2.3.3 Pengambilan sampel darah dan organ ginjal hewan coba

Pada hari ke-15, seluruh hewan coba ditimbang berat badannya, kemudian dilakukan proses *sacrificio*. Hewan coba diberikan anestesi ketamin dengan dosis 0,1 mL/100gram berat badan. Setelah anestesi mencapai kondisi optimal, pengambilan darah dilakukan melalui metode intracardial. Selanjutnya, darah disentrifuse untuk memisahkan serum untuk pemeriksaan kadar ureum dan kreatinin.

Pembedahan pada tikus dilakukan setelah pengambilan sampel darah untuk mengambil ginjal serta mengukur indeks organ ginjal. Ginjal kanan kiri dibersihkan menggunakan larutan

NaCl, kemudian ditimbang. Selanjutnya ginjal dimasukkan dalam larutan *buffer* formalin normal 10% dan preparasi menggunakan pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE). Perubahan histologi diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya serta perangkat lunak *OptiLab Viewer* dan *Image Raster*.

#### 2.2.3.4 Analisis data

Data hasil pengukuran kadar ureum dan kreatinin dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versi 25. Normalitas data diuji dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk, sedangkan homogenitas data diuji dengan uji Levene. Apabila data memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas, analisis dilanjutkan dengan uji One Way ANOVA. Namun, jika data tidak memenuhi asumsi tersebut, maka digunakan uji non-parametrik Kruskal-Wallis. Untuk hasil pengamatan histopatologi ginjal, analisis dilakukan secara deskriptif.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1. Kadar ureum dan kreatinin darah

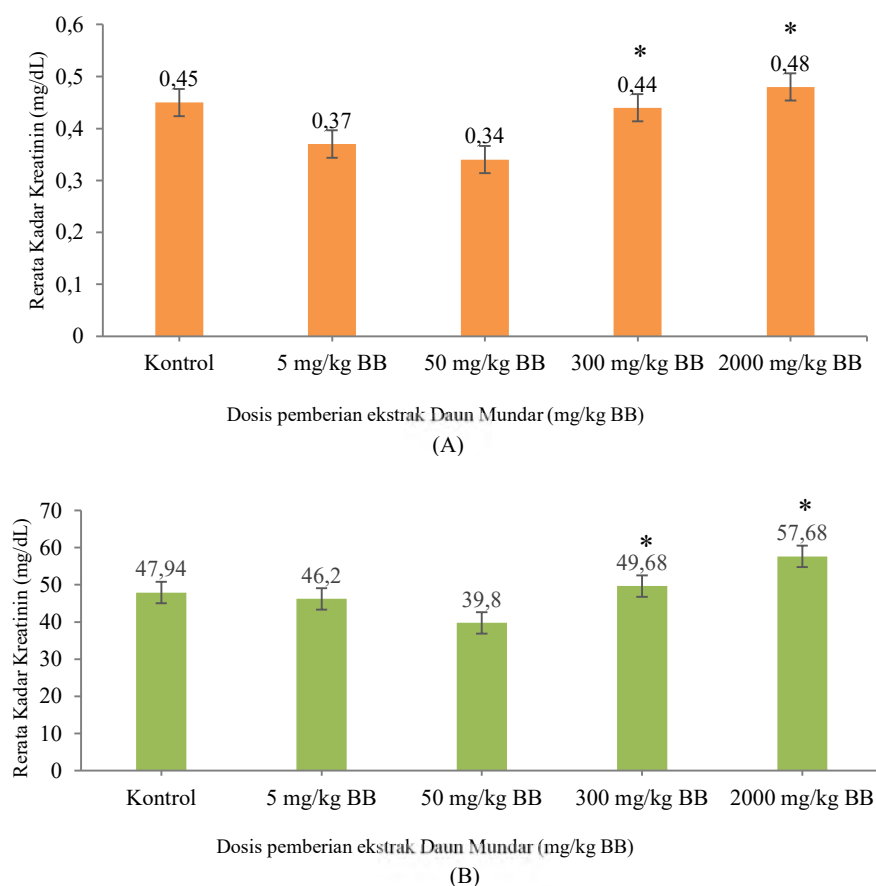
Uji toksisitas akut oral dengan pemberian dosis tunggal berulang selama 14 hari merupakan metode penting dalam mengevaluasi profil keamanan ekstrak tanaman obat (Ekeanyanwu *et al.*, 2024). Penelitian ini mengevaluasi keamanan daun Mundar pada ginjal melalui pemeriksaan kadar ureum, kreatinin darah, serta pemeriksaan histologi ginjal. Hasil rerata kadar ureum dan kreatinin pada uji toksisitas akut daun Mundar disajikan pada Gambar 3 berikut ini. Pemberian ekstrak daun Mundar pada dosis 300 dan 2000 mg/BB selama 14 hari meningkatkan rerata kadar ureum yang melebihi rentang nilai normal tikus putih yaitu 21,74 - 48,2 mg/dL. Sementara itu, meskipun terjadi peningkatan kadar kreatinin pada kelompok yang menerima dosis 2000 mg/BB, nilai tersebut masih berada dalam batas nilai normal kreatinin tikus putih yaitu 0,3-0,78 mg/dL (Patel *et al.*, 2024).

Nilai normal ureum: 21,74 – 48,2 mg/dL dan kreatinin 0,38 -0,78 mg/dL untuk tikus Wistar. Uji *one way* ANOVA menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) kadar kreatinin dan ureum antar kelompok, dilanjutkan uji *post-hoc* LSD (Gambar 3). Uji *post-hoc* LSD menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) kadar ureum kelompok dosis 5 mg/kg BB vs 2000 mg/kgBB (Gambar 3A). Uji *post-hoc* menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) kadar kreatinin kelompok 5 mg/dL vs 2000 mg/dL (Gambar 3B).

Rerata kadar ureum dan kreatinin terendah ditemukan pada kelompok perlakuan 2 dengan dosis 50 mg/KgBB terjadi karena peran alkaloid, flavonoid, dan tannin yang diberikan pada hewan coba dalam dosis tertentu dapat memberikan efek nefroprotektif yang dapat dilihat dari adanya penurunan ureum dan kreatinin darah tikus wistar (Ismail *et al.*, 2024). Selain itu, antioksidan sebagai senyawa metabolit sekunder yang berada dalam ekstrak tersebut dapat mengurangi terjadinya stres oksidatif pada sel-sel ginjal (Rostamkhani *et al.*, 2022). Antioksidan diketahui dapat memperbaiki kondisi jaringan yang rusak melalui mekanisme penetralan radikal bebas, serta dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus pada ginjal dengan menurunkan kadar kreatinin dan ureum dari tubuh (Peng *et al.*, 2023; Suman *et al.*, 2025).

Penelitian Ismail (Ismail *et al.*, 2024) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Garcinia cola*, yang kaya akan anti oksidan, mampu melindungi ginjal tikus Wistar yang diberikan Indometasin.

Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* terdapat perbedaan bermakna pada rerata kadar ureum ( $p=0,003$ ) dan kreatinin ( $p=0,006$ ) antar kelompok. Selanjutnya, dilakukan dengan uji *post-hoc* LSD untuk menganalisis perbedaan rerata kadar ureum dan kreatinin antar kelompok perlakuan, sehingga dapat diketahui kelompok dosis mana yang berpengaruh signifikan terhadap kadar ureum dan kreatinin. Hasil uji lanjut *post-hoc* LSD menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun Mundar pada dosis 300 dan 2000 mg/kgBB menghasilkan peningkatan yang signifikan secara statistik ( $p<0,05$ ) dibandingkan kelompok dosis 50 mg/kgBB.



**Gambar 3.** Rerata kadar ureum (A) dan kreatinin (B) uji toksisitas akut ekstrak Daun Mundar *Rattus norvegicus* (tikus putih) jantan galur Wistar. Keterangan: Nilai  $p < 0,05$  menunjukkan perbedaan bermakna (\*).

Peningkatan kadar ureum pada penelitian ini diduga disebabkan oleh tingginya dosis ekstrak daun Mundar yang diberikan (300-2000mg/kgBB), yang dapat memicu akumulasi metabolit sekunder dalam ginjal. Akumulasi tersebut berpotensi merusak sel epitel pada nefron, sehingga meningkatkan kadar ureum dan kreatinin (Wahyuni *et al.*, 2017). Kenaikan kadar

ureum dan kreatinin ini juga dapat dihubungkan dengan keberadaan radikal bebas dalam tubuh, yang berasal dari alkaloid, tannin dan flavonoid yang merupakan senyawa metabolit aktif yang terdapat pada *G. forbesii*. Alkaloid, tanin dan flavonoid sebagai senyawa metabolit aktif pada *Garcinia forbesii* King. Alkaloid, tanin, dan flavonoid pada dosis tinggi dapat berperan sebagai prooksidan yang merusak sel melalui induksi stress oksidatif yang berat. Contohnya, pemberian ekstrak daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) pada dosis 2000 mg/kgBB selama 14 hari menyebabkan perubahan mikroskopik pada ginjal, meliputi nekrosis inti sel, degenerasi tubulus, dan dilatasi tubulus proksimal (Abrori *et al.*, 2019). Pemberian ekstrak *Mentha piperita* (*peppermint*) dilaporkan meningkatkan kadar urea, kreatinin serta menyebabkan kerusakan struktur histologi ginjal (Asif, 2012). Stres oksidatif yang dipicu oleh prooksidan dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dan berujung pada nekrosis sel tubulus ginjal. Proses nekrosis tersebut terjadi akibat akumulasi radikal bebas yang memicu stress oksidatif, sehingga komponen sel yang lisis berikatan dengan protein fibronektin di lumen tubulus. Akibatnya, terjadi sumbatan berupa silinder yang menghambat pengeluaran kreatinin secara optimal (Abrori *et al.*, 2019; Anjani *et al.*, 2021).

Penelitian Rudiansyah *et al* (Rudiansyah *et al.*, 2025) menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) dosis 300 dan 2000 mg/kg BB menyebabkan feses *rattus norvegicus* (tikus putih) jantan galur Wistar menjadi lebih lembek dan tikus menjadi lemas hal ini mungkin diakibatkan hewan coba mengalami dehidrasi. Dehidrasi dapat meningkatkan kadar ureum dalam darah akibat penurunan volume plasma, mengakibatkan penurunan aliran darah ke ginjal, dan meningkatkan reabsorpsi ureum di ginjal. Akibatnya, ureum tidak dapat diekskresikan secara optimal dan menumpuk dalam darah, sehingga kadarnya meningkat secara signifikan, terutama pada dehidrasi berat (Bufkin *et al.*, 2024; Deißler *et al.*, 2023).

### 3.2 Indeks organ ginjal

Indeks organ dapat berfungsi sebagai penanda untuk menilai efek toksik dari suatu bahan uji dengan membandingkan perbedaan indeks organ antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, untuk mendeteksi adanya hipertrofi atau atrofi organ. Indeks organ dihitung dengan membagi berat organ dengan berat badan hewan percobaan, lalu dikalikan 100% (Tabel 1).

Pemberian ekstrak daun Mundar tidak berpengaruh signifikan terhadap indeks ginjal jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 1). Meskipun terdapat kecenderungan penurunan ukuran indeks ginjal, perubahan tersebut tidak signifikan secara statistik. Ginjal memiliki peran penting dalam proses detoksifikasi serta eliminasi xenobiotik dari tubuh (Ubang *et al.*, 2022).

**Tabel 1.** Efek pemberian ekstrak daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) terhadap indeks ginjal *Rattus norvegicus* (tikus putih) jantan galur Wistar. *Keterangan:* Uji oneway anova tidak terdapat perbedaan bermakna  $p > 0,05$  antar kelompok (\*\*).

| Index ginjal         | Kontrol             | Dosis 5<br>mg/kg BB | Dosis 50<br>mg/kg BB | Dosis 300<br>mg/kg BB | Dosis 2000<br>mg/kg BB | P      |
|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|--------|
| Rerata ± SD<br>N = 5 | 0,0074<br>(±0.0009) | 0.0068<br>(±0.0004) | 0.0066<br>(±0.0009)  | 0.0071<br>(±0.0011)   | 0.0064<br>(±0.0004)    | 0.60** |

### 3.3 Histopatologi ginjal

Evaluasi histologi setelah pemberian ekstrak daun Mundar menggunakan pewarnaan Hematoksilin–Eosin (HE) dengan perbesaran mikroskop 400x (Gambar 4). Pemberian ekstrak daun *Garcinia Forbesii King* menunjukkan adanya perubahan histopatologi pada ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang ditandai dengan infiltrasi sel radang, hemoragi, atrofi glomerulus, dan nekrosis epitel tubulus proksimal (Tabel 2).

Kelompok kontrol yang hanya diberikan akuades juga ditemukan hemoragi dan infiltrasi sel radang. Kondisi ini dapat disebabkan oleh keadaan kesehatan tikus atau penggunaan hewan coba konvensional yang bukan *specific pathogen free* (SPF). Penggunaan hewan coba konvensional sering kali menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi yang tidak diinginkan pada kelompok kontrol negatif akibat faktor-faktor di luar perlakuan (Sudira *et al.*, 2019; Widiyani & Lystiawati, 2022).

Gambar 4 memperlihatkan gambaran histopatologi berupa infiltrasi sel radang (ditunjukkan oleh panah kuning) yang terdapat pada semua kelompok. Infiltrasi sel radang adalah merupakan respons tubuh terhadap jaringan yang mengalami kerusakan akibat patogen, sel yang mati atau rusak, benda asing, cedera fisik, maupun pemberian senyawa asing yang bersifat toksik. Reaksi peradangan ini terjadi muncul sebagai bentuk respons tubuh terhadap berbagai faktor pemicu tersebut (Purnomo *et al.*, 2020; Suman *et al.*, 2025).

Hemoragi pada tubulus juga ditemukan pada kelompok kontrol maupun perlakuan dengan intensitas yang bervariasi, yang ditunjukkan oleh panah merah. Secara mikroskopis, hemoragi tampak sebagai keberadaan sel-sel darah di dalam jaringan. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa hemorago dapat terjadi akibat kerusakan sel pada pembuluh darah dan jaringan ikat. Reaksi tersebut berfungsi untuk menjaga keseimbangan serta melindungi jaringan tubuh dari gangguan dan bahaya (Josephat *et al.*, 2024; Sood *et al.*, 2024). Hal ini didukung oleh penelitian yang menyatakan bahwa hemoragi pada tubulus dapat terjadi akibat akumulasi zat toksik yang terkandung dalam suatu ekstrak. Jika dikonsumsi dalam jumlah yang berlebihan, zat toksik tersebut dapat menyebabkan terjadinya bendungan pada pembuluh darah, sehingga meningkatkan tekanan di dalam pembuluh darah melebihi tekanan di jaringan sekitar. Kondisi ini pada akhirnya menyebabkan darah merembes keluar dari pembuluh darah (Rafe *et al.*, 2019).

Temuan lain yang terlihat pada Gambar 3 adalah nekrosis tubulus ginjal pada kelompok yang menerima dosis 300 dan 2000 mg/dL, yang ditunjukkan oleh panah berwarna biru. Nekrosis adalah perubahan sel yang mengarah kepada kematian sel tersebut (Kurniawan *et al.*, 2024). Ciri-ciri nekrosis meliputi pembengkakan sel, hilangnya membran plasma, perubahan pada organel sel, serta perubahan inti sel menjadi hipokromik (Pratama *et al.*, 2021). Pada penelitian ini, diduga nekrosis yang terjadi karena adanya suatu paparan zat toksik yang mengakibatkan tubulus ginjal mengalami kerusakan. Hal ini didukung oleh penelitian Jannah yang menyatakan bahwa nekrosis pada tubulus proksimal dapat disebabkan oleh paparan zat toksik, karena sel epitel tubulus proksimal rentan terhadap kekurangan oksigen (anoksia) dan

mudah rusak akibat keracunan yang diakibatkan oleh zat sisa metabolisme yang diekskresikan oleh ginjal (Jannah & Budijastuti, 2022).

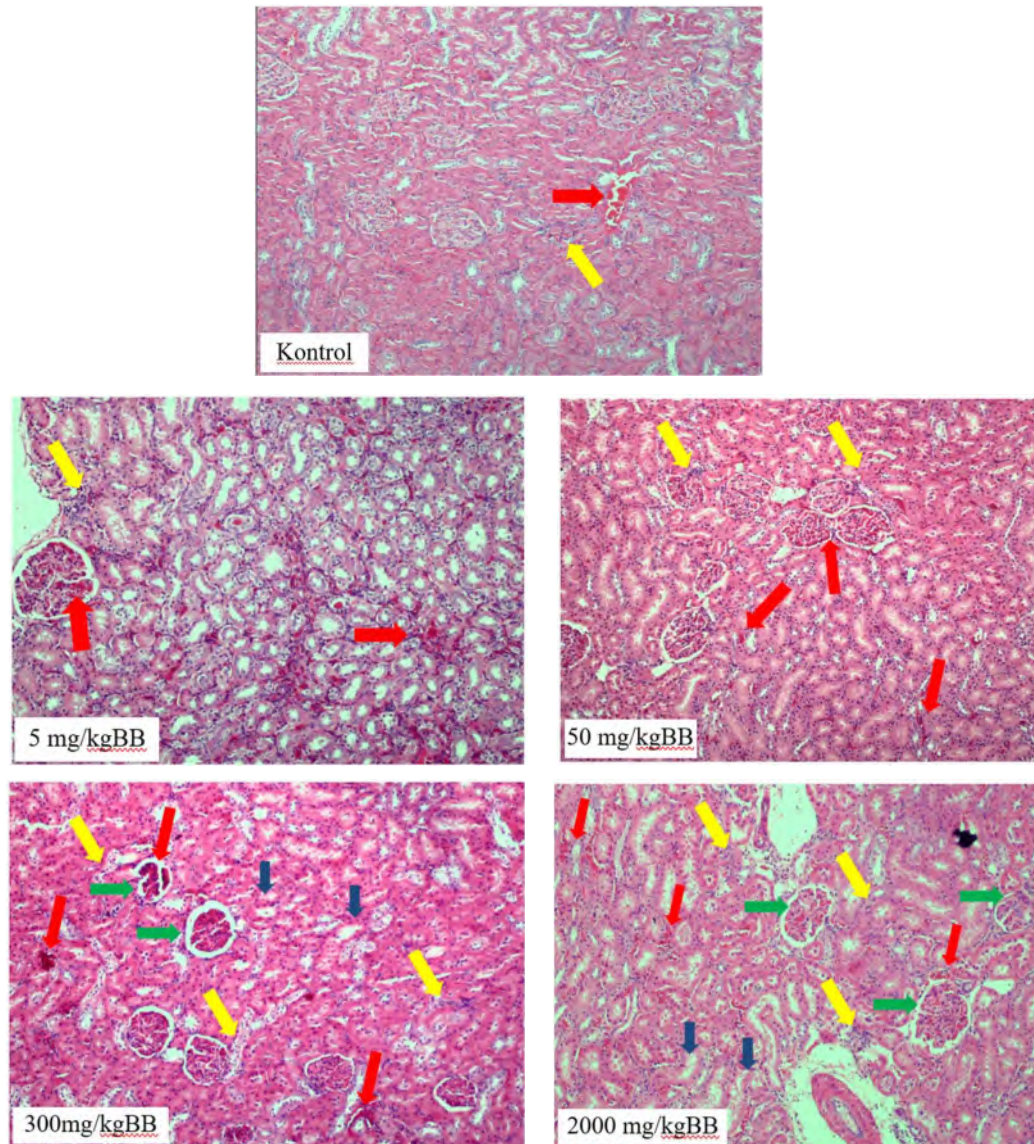
Atrofi glomerulus pada kelompok yang menerima dosis 2000 mg/kgBB ditunjukkan oleh panah hijau. Atrofi glomerulus dapat terjadi akibat peningkatan tekanan interstisial di ruang Bowman, yang disebabkan oleh meningkatnya permeabilitas kapiler glomerulus terhadap protein. Paparan zat kimia toksik merupakan salah satu penyebab yang dapat peningkatan tekanan tersebut. Gangguan tersebut mengakibatkan terjadinya penurunan laju filtrasi glomerulus dan membuat berkurangnya produksi urin (Rafe *et al.*, 2019). Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini, yang menunjukkan adanya peningkatan rerata kadar ureum di atas normal pada kelompok perlakuan 3 dan 4.

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok perlakuan yang menerima dosis 5 mg/KgBB dan 50 mg/KgBB, kadar ureum dan kreatinin masih berada dalam rentang nilai normal. Hal ini mengindikasikan bahwa ginjal masih mampu mengkompensasi kerusakan histopatologi, seperti hemoragi dan infiltrasi radang, melalui cadangan fungsional nefron yang sehat. Sesuai dengan penelitian Arifianto *et al.*, (Arifianto *et al.*, 2020) yang menyatakan bahwa kelainan pada profil darah baru terjadi jika lebih dari 75% nefron mengalami kerusakan. Namun pada kelompok perlakuan yang menerima dosis 300 mg/KgBB, kadar ureum tercatat melebihi batas nilai normal, menandakan mulai terganggunya cadangan kompensasi nefron ginjal. Kondisi ini semakin nyata pada kelompok yang menerima dosis 2000 mg/KgBB, di mana kerusakan histopatologi lebih berat, termasuk atrofi glomerulus yang signifikan. Meskipun kadar kreatinin menunjukkan peningkatan namun masih berada dalam rentang nilai normal, temuan ini mengindikasikan tanda awal penurunan fungsi ginjal secara progresif.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang fundamental dalam pengembangan fitofarmaka dengan menyediakan data ilmiah terkait profil keamanan awal serta informasi penting untuk menjamin keamanan penggunaan daun Mundar sebagai tanaman obat yang dikonsumsi Masyarakat. Penelitian ini juga mengidentifikasi potensi efek toksik jangka pendek setelah pemberian dosis tunggal secara oral. Selain itu, data toksisitas akut ini berperan penting dalam penyusunan dan pengembangan regulasi toksikologi oleh BPOM yang mengatur standar keamanan, klasifikasi, dan pelabelan produk herbal sebelum diizinkan beredar.

**Tabel 2.** Penilaian perubahan histopatologis ginjal *Rattus norvegicus* (tikus putih) jantan galur Wistar yang mendapatkan ekstrak Daun Mundar (*Garcinia forbesii* King). *Keterangan:* Tidak ada (-), ringan (+), sedang (++), dan berat (+++).

|                     | <b>Infiltrasi Sel Radang</b> | <b>Hemoragi</b> | <b>Nekrosis Epitel Tubulus</b> | <b>Atrofi Glomerulus</b> |
|---------------------|------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------|
| Kontrol             | +                            | +               | -                              | -                        |
| Dosis 5 mg/kg BB    | +                            | ++              | -                              | -                        |
| Dosis 50 mg/kg BB   | ++                           | ++              | -                              | -                        |
| Dosis 300 mg/kg BB  | +++                          | +++             | ++                             | ++                       |
| Dosis 2000 mg/kg BB | +++                          | +++             | ++                             | +++                      |



**Gambar 4.** Gambaran histopatologi ginjal *Rattus norvegicus* (tikus putih) jantan galur Wistar yang mendapatkan ekstrak Daun (*Garcinia forbesii* King) (HE, 40x). Keterangan: Panah kuning (infiltrasi sel radang), Panah merah (hemorragi), Panah biru (nekrosis epitel tubulus), Panah hijau (atrofi glomerulus).

Keterbatasan penelitian ini antara lain adalah penggunaan hewan konvensional yang bukan *specific pathogen free* (SPF) sehingga pada sediaan histologi kelompok kontrol negatif (akuades) dijumpai infiltrasi sel radang dan hemorragik ringan. Selain itu, tidak terdapat kelompok kontrol positif yang diberikan senyawa nefrotoksik sebagai pembanding, hanya terdapat kelompok kontrol negatif (akuades). Penggunaan akuades sebagai pelarut ekstrak juga menyebabkan ekstrak dosis tinggi tidak dapat larut secara sempurna. Oleh karena itu peneliti mmenyarankan agar penelitian selanjutnya menggunakan pelarut lain seperti minyak jagung atau CMC (*carboxy methyl cellulose*) sehingga ekstrak daun Mundar dapat larut lebih sempurna dan dilakukan uji toksisitas subkronik dan kronik.

#### 4. KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun Mundar (*Garcinia forbesii* King) dosis 300 dan 2000 mg/dL meningkatkan kadar ureum secara signifikan, tetapi tidak mempengaruhi kadar kreatinin dan indeks ginjal. Pemberian ekstrak daun Mundar dosis 300 dan 2000 mg/dL menyebabkan atrofi, nekrosis tubulus dan glomerulus ginjal tikus putih (*Ratus norvegicus*) jantan galur Wistar.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM Universitas Lambung Mangkurat yang telah memberikan bantuan dana penelitian Fakultas Kedokteran Ilmu Kesehatan Universitas Lambung Mangkurat, Balai veteriner Banjarbaru dan Laboratorium Patologi Kinik Rumah Sakit Daerah Ulin, Banjarmasin, Kalimantan Selatan atas dukungan dana dan fasilitas penelitian ini.

#### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abrori, C., Nurfadhila, K., & Sakinah, E. N. (2019). Acute toxicity tests of Basil Leaves (*Ocimum sanctum*) ethanolic extract determined by LD50 and renal histopathology. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 5(1), 13. <https://doi.org/10.19184/ams.v5i1.6501>
- Anjani, M., Sjakoe, N. A. A., & Mubarakati, N. J. (2021). Studi subkronik.28 hari: uji toksisitas ekstrak metanolik kombinasi scurulla atropurpurea dan dendrophthoe pentandra terhadap kerusakan fungsi ginjal tikus wistar betina. *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 6(2), 58–63. <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v6i2.322>
- Arifianto, D., Adji, D., Sutrisno, B., & Rickyawan, N. (2020). Renal histopathology, blood urea nitrogen and creatinine levels of rats with unilateral ureteral obstruction. *Ijvs*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.22146/ijvs.v1i1.46515>
- Asif, M. (2012). A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney. *Advanced Biomedical Research*, 1(1), 44. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.100144>
- Bufkin, K. B., Karim, Z. A., & Silva, J. (2024). Review of the limitations of current biomarkers in acute kidney injury clinical practices. *SAGE Open Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1177/20503121241228446>
- 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., & 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>
- Deißler, L., Wirth, R., Frilling, B., Janneck, M., & Rösler, A. (2023). Hydration status assessment in older patients. *Deutsches Arzteblatt International*, 120(4), 663–669. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0182>
- Dillasamola, D., Husni, E., Aldi, Y., & Jannah, M. (2023). *Uji toksisitas subakut daun sungkai histologi ginjal* (1st ed.). Adanu Abimata.
- Ekeanyanwu, C. R., Nkwocha, C. C., & Ekeanyanwu, C. L. (2024). Unveiling phytochemical diversity and safety profile of hot water extract from *Tetrapleura tetraptera* fruit. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04681-1>
- Ismail, M. M., A, A. J. B., & Mohammed, U. A. (2024). *Hepatoprotective and nephroprotective*

- effects of aqueous extract of Garcinia kola ( Bitter Kola ) in indomethacin-induced poisoning in wistar rats.* 3(August), 125–135.
- Jannah, D. R., & Budijastuti, W. (2022). Gambaran histopatologi toksisitas ginjal tikus jantan (*rattus norvegicus*) yang diberi sirup umbi yakon (*smallanthus sonchifolius*). *LenteraBio : Berkala Ilmiah Biologi*, 11(2), 238–246. <https://doi.org/10.26740/lenterabio.v11n2.p238-246>
- Josephat, J. K., Mpinda, C. B., & Masalu, R. J. (2024). Phytochemical profiling and acute oral toxicity of Suregada zanzibariensis (Baill) root extract. *African Health Sciences*, 24(2), 124–137. <https://doi.org/10.4314/ahs.v24i2.15>
- Kazmierczak, E., Magalhães, C. G., & Pereira, R. P. (2023). Antioxidant property of secondary metabolites from *Garcinia* genus: A short review. *Ecletica Quimica*, 48(1), 41–54. <https://doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v48.1.2023.p41-54>
- Kinanti, A. P., Lestari, A., Nabilah, Z. M., Maulida, R., Widiastuti, T. C., & Kiromah, N. Z. W. (2023). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(1), 139. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i1.64771>
- Kurniawan, H., Fajriaty, I., Nurbaeti, S. N., Nugraha, F., Deisberanda, F. S., & Whidyastuti, D. (2024). Sub-chronic toxicity: Biochemical and histopathological profiling of Cincalok oil in Wistar Rats. *Journal of Research in Pharmacy*, 28(4), 1253–1264. <https://doi.org/10.29228/jrp.806>
- Mahmud, A. R., Ema, T. I., Siddiquee, M. F. R., Shahriar, A., Ahmed, H., Mosfeq-Ul-Hasan, M., Rahman, N., Islam, R., Uddin, M. R., & Mizan, M. F. R. (2023). Natural flavonols: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for various diseases. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00387-4>
- Patel, S., Patel, S., Kotadiya, A., Patel, S., Shrimali, B., Joshi, N., Patel, T., Trivedi, H., Patel, J., Joharapurkar, A., & Jain, M. (2024). Age-related changes in hematological and biochemical profiles of Wistar rats. *Laboratory Animal Research*, 40(7), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s42826-024-00194-7>
- Peng, P., Zou, J., Zhong, B., Zhang, G., Zou, X., & Xie, T. (2023). Protective effects and mechanisms of flavonoids in renal ischemia-reperfusion injury. *Pharmacology*, 108(1), 27–36. <https://doi.org/10.1159/000527262>
- Pratama, R., Eka Pramytha Hestianah Thomas Valentinus Widiyatno, Dewa Ketut Meles, & Kurnijasanti, R. (2021). Efek Antioksidan Taurin dalam Menurunkan Kerusakan Ginjal Mencit Jantan (*Mus musculus*) Akibat Stres Oksidatif yang Diinduksi Paraquat. *Journal of Basic Medical Veterinary*, 10(2), 51–58.
- Purnomo, E., Luqman, E. M., Ratnani, H., Plumeriastuti, H., Mafruchati, M., & Dhamayanti, Y. (2020). Pengaruh pemaparan karbofuran pada induk mencit (*Mus musculus*) terhadap gambaran hisotpatologi ginjal anak mencit masa laktasi. *Journal of Basic Medical Veterinary*, 9(1), 54. <https://doi.org/10.20473/v9i1.21095>
- Rafe, M. A. S. R., Gaina, C. D., & Ndaong, N. A. (2019). Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi infusa pare lokal pulau Timor. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3(1), 61–73. <https://ejurnal.undana.ac.id/index.php/jvn/article/view/3230>
- Rostamkhani, H., Faghfour, A. H., Veisi, P., Rahmani, A., Noshadi, N., & Ghoreishi, Z. (2022). The protective antioxidant activity of ginger extracts (*Zingiber Officinale*) in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Journal of Functional Foods*, 94(April), 105111. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105111>
- Rudiansyah, M., Rosida, A., Kania, N., Devi, W. R., & Nirmalasari, N. (2025). Acute oral

- toxicity test and determination of lethal dose (LD 50) of *Garcinia forbesii* King leaf extract in wistar rats. *Pharmaciana*, 15(1), 175–183. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v15i1.29616>
- Sood, P., Shri, R., Singh, V., Ahmad, S. F., & Attia, S. M. (2024). Acute oral toxicity and safety assessment of *Morus alba* L. (Moraceae) methanol fruit extract in mice. *Italian Journal of Food Science*, 36(3), 11–19. <https://doi.org/10.15586/ijfs.v36i3.2578>
- Sudira, W., Merdana, M., Winaya, I. B. O., & Parnayasa, I. K. (2019). Perubahan histopatologi ginjal tikus putih yang diberikan ekstrak sarang semut diinduksi parasetamol dosis toksik. *Buletin Veteriner Udayana*, August 2019, 136. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2019.v11.i02.p05>
- Suman, Gaurav, P., Saini, R., Tiwari, K. N., & Jiwatram, G. G. (2025). Phytochemical and toxicological evaluation of aqueous leaf extract of *Premna integrifolia* L. in male balb/c mice. *Phytomedicine Plus*, 5(1), 100680. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100680>
- Sutomo, Kiptiah, M., Nurmaidah, & Arnida. (2021). Identifikasi potensi senyawa antioksidan dari fraksi etil asetat daun mundar (*Garcinia forbesii* King.) Asal Kalimantan selatan. *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 6(3).
- Sutomo, S., Arnida, A., Lathifah, S., Aulia, R., & Normaidah, N. (2021). The potential antioxidant activity of n-hexane fraction of mundar leaves (*Garcinia forbesii* King.). *Tropical Journal of Natural Product Research*, 5(9), 1542–1546. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v5i9.4>
- Sutomo, S., Kamali, D. N., Arnida, A., Normaidah, N., & Sriyono, A. (2020). Pharmacognostic Study and Antioxidant Activity of Mundar (*Garcinia forbesii* King.) leaves from Banua Botanical Gardens of South Kalimantan. *Borneo Journal of Pharmacy*, 3(4), 209–215. <https://doi.org/10.33084/bjop.v3i4.1541>
- Ubang, F., Siregar, V. O., & Herman. (2022). Efek toksik pemberian ekstrak tanol daun mekai (*Albortisia papuana* Becc.) terhadap mencit. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 16, 49–57. <https://doi.org/10.30872/mpc.v16i.13>
- Wahyuni, F. S., Arisanty, D., Hayaty, N. F., Juwita, D. A., & Almahdy. (2017). Sub-acute toxicity study of the ethyl acetate fraction of asam kandis rinds (*Garcinia cowa* Roxb.) on the liver and renal function in mice. *Pharmacognosy Journal*, 9(3), 345–349. <https://doi.org/10.5530/pj.2017.3.58>
- Wairata, J., Fadlan, A., Purnomo, A. S., Taher, M., & Ersam, T. (2022). Total phenolic and flavonoid contents, antioxidant, antidiabetic and antiplasmodial activities of *Garcinia forbesii* King: A correlation study. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(2), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103541>
- Wairata, J., Sukandar, E. R., Fadlan, A., Purnomo, A. S., Taher, M., & Ersam, T. (2021). Evaluation of the antioxidant, antidiabetic, and antiplasmodial activities of xanthones isolated from *Garcinia forbesii* and their *in silico* studies. *Biomedicines*, 9(10), 1–15. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101380>
- Widiyani, T., & Lystiawati, S. (2022). *Handbook penggunaan hewan laboratorium dalam uji in vivo* (1st ed.). Nas Medika Indonesia.

## **Adverse Drug Reactions, Treatment Adherence, and Treatment Outcomes in Drug-Resistant Tuberculosis Patients: A Single-center, Cross-sectional Study**

**Nadia Farhanah Syafhan<sup>1,2\*</sup>, Galuh Zhafirah Rahmita<sup>1</sup> and Sri Wulandah Fitriani<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Depok, West Java, Indonesia

<sup>2</sup>Unit of Pharmacy, Universitas Indonesia Hospital, Depok, West Java, Indonesia

\*Corresponding author: [nadia.farhanah@farmasi.ui.ac.id](mailto:nadia.farhanah@farmasi.ui.ac.id)

**Received:** June 4, 2024; **Accepted:** August 11, 2025; **Published:** August 19, 2025

### **Abstract**

Drug-Resistant Tuberculosis (DRTB) is a significant global health issue due to its rapid transmission and high morbidity. The variety of medications used in DRTB treatment increases the risk of adverse drug reactions (ADRs), which can contribute to patient nonadherence and adversely affect treatment outcomes. This study aimed to describe the occurrence of ADRs, quantify medication adherence rates, and assess treatment outcomes among patients with drug-resistant tuberculosis (DRTB). Furthermore, it sought to analyse the associations between ADRs, demographic and clinical variables, medication adherence, and the associations between ADRs and treatment outcomes. Using a cross-sectional design, this study utilized medical records data and the Tuberculosis Information System (SITB) of adult DRTB patients treated at Universitas Indonesia Hospital from April 1, 2022, to February 28, 2023. A total sampling method was employed to select the research participants. Of the 65 patients, 60 (95.24%) experienced ADRs, and the Medication Refill Adherence method indicated an 89.23% adherence rate. Two patients (3.08%) were classified as successful or cured during the data collection period. Chi-square tests revealed no significant relationship between ADRs and medication adherence ( $p = 0.373$ ) or treatment outcomes ( $p = 0.120$ ). All demographic and clinical factors (age, gender, comorbidities, treatment combinations, and potential drug interactions) also showed no significant relationships with adherence ( $p > 0.05$ ). In contrast, treatment combinations showed significant relationships with treatment outcomes ( $p = 0.013$ ). These findings highlight the importance of medicines optimisation strategies, including proactive ADR management and adherence support, to improve treatment outcomes in DRTB patients.

**Keywords:** Adverse Drug Reactions; Drug-Resistant Tuberculosis; Medication Adherence; Treatment Outcome.

### **1. INTRODUCTION**

Drug-Resistant Tuberculosis (DRTB) is a form of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* that has developed resistance to first-line anti-tuberculosis drugs, such as Isoniazid and Rifampicin (Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2019; World Health Organization, 2022). This condition remains a significant public health challenge due to its rapid transmission and high morbidity rates globally and in Indonesia (Tiberi et al., 2022;

Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2018). According to the World Health Organization (WHO)'s Global Tuberculosis Report, there were 450,000 cases of DRTB worldwide and 28,000 cases in Indonesia (World Health Organization, 2021; World Health Organization, 2022). Between January and June 2021, 657 cases of DRTB were reported in West Java, with 87 cases recorded in Depok (RSUI, 2022).

In Indonesia, the treatment of DRTB involves a combination of short- and long-term regimens using non-injectable drugs, which include both first-line and second-line anti-tuberculosis medications (Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2020). Due to the complexity of these drug regimens, there is a considerable risk of adverse drug reactions (ADRs). ADRs refer to harmful and unintended responses to a medication used at recommended doses for disease prevention, diagnosis, treatment, or modification of physiological functions (BPOM RI, 2020). QT interval prolongation and gastrointestinal (GI) disorders are examples of adverse drug reactions (ADRs) associated with anti-tuberculosis medications (Ifayani et al., 2023).

Research conducted in primary healthcare settings has shown that ADRs can negatively impact treatment adherence among TB patients (Seniantara et al., 2018). Aminah and Djuwita (2021) found that ADRs in DRTB patients led to nonadherence with treatment, including irregular medication use or complete cessation of therapy. Additionally, research in a regional hospital in Lampung reported that TB patients who experienced ADRs while receiving Category I anti-tuberculosis treatment were 2.143 times more likely to exhibit nonadherence compared to those who did not experience adverse reactions (Julaiha, 2015). The occurrence of ADRs can also impact treatment outcomes. According to Kurniaty (2017), there was a negative correlation between the severity of TB drug side effects and treatment success, indicating that more severe adverse effects were linked to reduced likelihood of successful treatment outcomes. Other studies have further indicated that severe side effects contribute to treatment discontinuation and are statistically associated with poor outcomes in patients with multidrug-resistant TB (Aminah and Djuwita 2021).

Despite the importance of this issue, studies on ADRs, treatment adherence, and outcomes in DRTB patients in Indonesia remain limited. UI Hospital, a referral center for DRTB in Depok, has not conducted research in this area since it began treating DRTB patients in April 2022. This research aimed to provide data on the prevalence of ADRs, treatment adherence, and treatment outcomes, thereby contributing to medicine optimization efforts. Additionally, it seeks to examine the relationship between ADRs and demographic and clinical factors (such as age, gender, comorbidities, treatment regimens, and drug interactions) with adherence and treatment outcomes among DRTB patients at UI Hospital.

## **2. RESEARCH METHOD**

### **2.1. Research design and population**

This cross-sectional research utilized medical record data and the Tuberculosis Information System of DRTB patients treated at UI Hospital, West Java, from April 1, 2022, to February 28, 2023. Inclusion criteria for this research were DRTB patients aged 18 years and

above who initiated treatment at UI Hospital. Patients with incomplete data were excluded from the analysis. A total sampling method was employed to select the research participants. Ethical approval for this research was obtained from the ethics committee at UI Hospital (S-024/KETLIT/RSUI/III/2023).

## 2.2. Data collection

Patients who met the inclusion criteria were reviewed through their medical records to collect data on their characteristics, treatment regimens, potential drug interactions, experienced adverse drug reactions (ADRs), adherence to medication, and treatment outcomes. Clinically significant potential drug interactions were identified based on the Merrative Micromedex Drug Interaction database (2023). All adverse drug reactions (ADRs) of anti-tuberculosis regimens were identified based on clinicians' assessments documented in electronic medical records. The clinician determined treatment outcomes based on information in the electronic medical records. Patient adherence was assessed using the Medication Refill Adherence (MRA) method. This method calculates adherence by dividing the total number of days of medication supplied by the number of days evaluated during the observation period, then multiplying the result by 100. An adherence rate within the 80–120% range was considered acceptable (Hess et al., 2006).

## 2.3. Data Analysis

The data had been entered, coded, and verified for completeness and accuracy on Microsoft Excel before being transferred to SPSS version 25 for processing and analysis. Univariate analysis was conducted for each variable to provide a descriptive overview, with results presented as frequency distributions (%), means and standard deviations (SD), or medians and interquartile ranges (IQR), depending on the data distribution. Bivariate analysis was performed using the Chi-Square Test to assess the relationship between ADRs, treatment adherence, and DRTB treatment outcomes. ADRs were categorized as either present or absent; treatment adherence was classified as adherent or non-adherent; and treatment outcomes were grouped into successful or unsuccessful categories. If the assumptions for the Chi-Square test were not met, Fisher's Exact Test was applied. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## 3. RESULTS AND DISCUSSION

A total of 76 patients were diagnosed with DRTB at the time of the research. Two patients were excluded as they were under 18 years of age. Of the remaining 73 adult DRTB patients, eight were excluded due to incomplete data, leaving 65 DRTB patients who were included in the final analysis. The sociodemographic and clinical characteristics of these patients are presented in Table 1.

The age grouping in this research follows the classification outlined by the National Institutes of Health (NIH, 2022). As shown in Table 1, 92.31% of the DRTB patients were between 18 and 65 years old, a considerably higher proportion than those over 65. This age

distribution is consistent with findings from Wibowo et al. (2021), Alateah et al. (2020), Ali et al.(2020), Khan et al.(2019), dan Wu et al.(2019), where the majority of DRTB patients were of productive age. This trend may be due to the higher rates of re-treatment cases among individuals in the productive age group (18–65 years) compared to the non-productive age group (>65 years) (Wu et al., 2019).

**Table 1.** Characteristics of patients with drug-resistant tuberculosis in this single-center, cross-sectional study.

| Characteristics               | Number of Patients (n=65) | Percentage (%) |
|-------------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Age</b>                    |                           |                |
| 18–65 years old               | 60                        | 92.31          |
| > 65 years old                | 5                         | 7.69           |
| <b>Sex</b>                    |                           |                |
| Male                          | 38                        | 58.46          |
| Female                        | 27                        | 41.54          |
| <b>Comorbidity</b>            |                           |                |
| Yes                           | 31                        | 47.69          |
| No                            | 34                        | 52.31          |
| <b>TB Treatment Guideline</b> |                           |                |
| Short-Term                    | 8                         | 12.31          |
| Long-Term                     | 57                        | 87.69          |

In terms of gender distribution, 58.46% of the DRTB patients were male, which aligns with the findings of Wibowo et al. (2021), Alateah et al. (2020), Ali et al.(2020), and Wu et al. (2019), where male patients constituted a higher percentage of DRTB cases. However, this differs from the results of Khan et al.(2019), where a higher percentage of female DRTB patients was reported. This variation suggests that gender distribution in DRTB cases may differ across regions and populations, as noted by Munir et al. (2008), indicating that gender disparities in DRTB prevalence are not universally consistent.

Regarding comorbidities, the most common condition among the patients was diabetes mellitus, affecting 61.29%, followed by digestive disorders (19.35%) and hypertension (12.90%). Similar findings were reported by Khan et al.(2019), where diabetes mellitus was identified as the most prevalent comorbidity among DRTB patients. A systematic review and meta-analysis conducted by Foe-Essomba et al (2021) also reported that diabetes is associated with an increased risk of developing tuberculosis. Complex immunological, metabolic, and clinical interactions mediate the link between diabetes and tuberculosis. Diabetes impairs multiple arms of the immune system, alters pulmonary defenses, and delays TB detection and response (Kumar et al., 2023; Madan et al., 2022; Hussain et al., 2023; WHO, 2025)

The treatment regimens used at UI Hospital have followed the latest WHO recommendations, which promote regimens without injectable drugs. This approach is associated with improved patient adherence due to the shorter treatment duration. The research found that most patients (n=57; 87.7%) were on long-term regimens, while only eight (12.3%) received short-term regimens. These patients were confirmed MDR-TB without resistance to

fluoroquinolones, had no direct interaction with pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB) or XDR-TB patients, had no prior treatment with second-line anti-tuberculosis drugs for  $\geq 1$  month, or had no extensive TB disease or extrapulmonary TB involving a critical site (meningeal, pericardial, or miliary TB). The predominance of long-term regimen use may be attributed to more re-treatment cases, where patients had developed resistance or reduced sensitivity to the drugs used in the short-term regimen (Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2020). Table 2 provides details on the variations in the treatment regimens used.

A total of 18 different drug regimens were administered to patients with DRTB (Table 2). The most commonly used regimen, accounting for 56.25%, was the general regimen for long-term treatment: 6 Bdq - Lfx - Lzd - Cfz - Cs / 14 Lfx - Lzd - Cfz - Cs. The combination of multiple drugs used in the treatment of DRTB, along with the presence of comorbidities, increases the likelihood of significant drug interactions, estimated at 20-40% (Palleria et al., 2013). In this research, 12 patients (18.5%) were found to be at risk of moderate to significant drug interactions (Merative Micromedex, 2023). The use of multiple drugs in DRTB treatment inherently raises the risk of significant drug interactions, consistent with previous research findings indicating a 20-40% likelihood (Palleria et al., 2013). Potential significant and moderate drug interactions identified in this study, as well as their potential effects and patient management (Table 3). (Merative Micromedex, 2023).

**Table 2.** Regimen of anti-tuberculosis treatment received by patients with drug-resistant tuberculosis in this single-center, cross-sectional study. *Description:* Bdq: Bedaquiline, Lfx: Levofloxacin, MFX: Moxifloxacin, CFZ: Clofazimine, Hdt: High-dose isoniazid, Z: Pyrazinamide, E: Ethambutol, Eto: Etionamid, Lzd: Linezolid, Cs: Cycloserine, Dlm: Delamanid, Am: Amikacin, PAS: Para-aminosalicylic acid.

| Drug Regimen  | Total (n=65) | Percentage (%) |
|---|--------------|----------------|
| <b>Short-term</b>   |              |                |
| 4-6 Bdq - Lfx - CFZ- Hdt - Z - E- Eto / 5 Lfx - Cfz - Z - E | 8            | 12.50          |
| <b>Long-term</b>  |              |                |
| 6 Bdq - Lfx - Lzd - Cfz - Cs / 14 Lfx - Lzd - Cfz - Cs      | 36           | 56.25          |
| 6 Bdq - Lfx - Cfz - Cs - E / 14 Lfx - Cfz - Cs - Z          | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lfx - Lzd - Cfz - Dlm / 14 Lfx - Lzd - Cfz - Z      | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lfx - Lzd - Cfz - E / 14 Lfx - Lzd - Cfz - E        | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lfx - Cfz - Cs - Dlm / 14 Lfx - Cfz - Cs - E        | 2            | 3.17           |
| 6 Bdq - Lfx - Cfz - E - Eto / 14 Lfx - Cfz - E - Eto        | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Mfx - Lzd - Cfz - Cs / 14 Mfx - Lzd - Cfz - Cs      | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lzd - Cfz - Cs - E / 14 Lzd - Cfz - Cs - E          | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lzd - Cs - Z - E / 14 Lzd - Cs - Z - E              | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lzd - Cfz - Cs - Z / 14 Lzd - Cfz - Cs - Z          | 1            | 1.59           |
| 6 Bdq - Lzd - Z - E - Am / 14 Lzd - Z - E - Am              | 1            | 1.59           |
| 6 Lfx - Lzd - Dlm - Z - Eto / 14 Lfx - Lzd - Z - Eto        | 1            | 1.59           |
| 6 Lfx - Cfz - Cs - Dlm - E / 14 Lfx - Cfz - Cs - E          | 2            | 3.17           |
| 6 Bdq - Cfz - Cs - E - Z / 14 Cfz - Cs - E - Z              | 2            | 3.17           |
| 20 Lfx - Cfz - Cs - Z - E                                   | 3            | 4.76           |
| 20 Mfx - Lzd - Cfz - Cs - E                                 | 1            | 1.59           |
| 20 Cfz - Cs - Z - Dlm (6) - PAS                             | 1            | 1.59           |

In this research, 60 out of the 65 patients (95.24%) experienced adverse drug reactions (ADRs). The most frequently reported ADRs were QT interval prolongation, affecting 36.92% of the patients. This side effect can result from using bedaquiline, clofazimine, levofloxacin, and delamanid. The second most common ADRs were gastrointestinal (GI) disorders, which nearly all anti-tuberculosis medications can cause. The development of ADRs is influenced by several factors, including the extended duration of treatment and the number of drugs taken, particularly in patients with comorbidities (Ifayani et al., 2023).

ADRs are critical to monitor as they can significantly impact patient adherence to treatment. To manage these reactions, healthcare providers may consider strategies such as close monitoring, dose adjustment, regimen modification, or even discontinuation of specific drugs (Ifayani et al., 2023). This study identified all adverse drug reactions (ADRs) of anti-tuberculosis regimens based on clinicians' assessments documented in electronic medical records. Table 4 presents the distribution of ADRs experienced by DRTB patients at UI Hospital.

The Medication Refill Adherence (MRA) analysis showed that the majority of patients (n=58, 89.2%) were classified as compliant, while 7 patients (10.77%) were deemed non-compliant. Similarly, Dewi et al. (2019) reported an adherence rate of 93.8%, while Batte et al. (2021) found a 88.1% adherence among TB patients. High adherence rates can be attributed to several factors supporting patients during treatment, including the patient's knowledge level, ease of medication access, adequate supervision by the drug-swallowing supervisor (PMO), and strong communication between patients and healthcare providers.

At the time of this research, of the 65 patients included, only 2 were recorded as having completed treatment successfully or were cured. The remaining 63 patients were categorized as having unsuccessful outcomes, including 5 deaths, 28 cases of treatment failure, and 30 patients who had not yet completed their treatment.

In this research, no significant relationship was found between adverse drug reactions (ADRs) and adherence among DRTB patients ( $p > 0.05$ ). Similarly, other variables such as gender, age, treatment combinations, comorbidities, and potential drug interactions also did not show a significant association with adherence (Table 5). These findings are consistent with other studies, including those by Gler et al. (2012), Batte et al. (2021), and Dewi et al. (2019), which similarly reported no significant correlation between ADRs and nonadherence in TB patients. However, this contrasts with the studies of Iweama et al. (2021) and Dela et al. (2017), which found a significant link between ADRs and adherence to TB treatment. Differences in research outcomes could be attributed to variations in research conditions, such as sample size, population demographics, research settings, and assessment method for measuring medication adherence.

Moreover, ADRs are not the sole factor influencing nonadherence; other factors not examined in this research, such as education level, lifestyle, domicile, occupation, and psychological support, may also play a role (Ausi et al., 2021; Dewi et al., 2019). Nonetheless, ADRs remain a concern for healthcare providers, as patients experiencing ADRs were found to

have a 3.056 times higher risk of nonadherence compared to those without ADRs. However, the p-value was greater than 0.05.

**Table 3.** Major and moderate drug-drug interactions in drug-resistant tuberculosis patients in this single-center, cross-sectional *study*. *Description:* Bdq: Bedaquilin, Lfx: Levofloxacin, CFZ: Clofazimin, Z: Pirazinamid, Eto: Etionamid, Dlm: Delamanid, Ods: Ondansetron, Dpr: Domperidone, Mfm: Metformin, Glq: Gliquidone, Ins: Insulin, Gmp: Glimepiride, Lnz: Linezolid, Scf: Sucralfate, Iron supp: Iron supplement, Atc: Antacid, Dcf: Diclofenac, Mfn acid: Mefenamic acid. [Source: Merative Micromedex, reprocessed].

| Severity | Potential Effects                                | Patient Management  | Drugs Involved (n)  |
|----------|--|---|---|
| Major    | Increases the risk of QT prolongation            | Dose reduction, temporary discontinuation of the medication, or substitution with an alternative drug                           | 1. Bdq-Cfz (55)<br>2. Bdq-Lfx (50)<br>3. Cfz-Lfx (53)<br>4. Lfx-Dlm (6)<br>5. Cfz-Dlm (5)<br>6. Bdq-Ods (5)<br>7. Lfx-Ods (3)<br>8. Cfz-Ods (3)<br>9. Lfx-Dpr (2) |
| Major    | Hepatotoxicity                                   | Discontinue the drug until the clinical condition improves. If no improvement is observed, substitute with an alternative drug. | 1. Eto-Z (9)  |
| Major    | Increases the risk of serotonin syndrome         | Monitoring of the patient's clinical condition or substitution with an alternative drug   | 1. Lnz-Ods (3)  |
| Major    | Increases the risk of blood glucose fluctuations | Monitoring of blood glucose levels  | 1. Lfx-Mfm (2)<br>2. Mfx-Mfm (1)<br>3. Lfx-Glq (1)<br>4. Lfx-Ins (1)<br>5. Lfx-Gmp (1)  |
| Moderate | Lowers levofloxacin effectiveness                | Continue the current therapy  | 1. Lfx-Scf (6)<br>2. Lfx-Iron supp(4)<br>3. Lfx-Atc (1)   |
| Moderate | Increases the risk of seizures                   | Continue the current therapy  | 1. LfxNa-Dcf<br>2. Mfx-Mfm (1)  |
| Moderate | Increases the risk of hypoglycemia               | Monitoring of blood glucose levels  | 3. Lfx-Glq (1)<br>4. Lfx-Ins (1)<br>5. Lfx-Gmp (1)  |
| Moderate | Increases plasma concentration of ethambutol     | Continue the current therapy  | 1. E-Dlm (2)  |
| Moderate | Lowers the plasma concentration of clofazimine   | Continue the current therapy  | 1. Cfz-Atc (1)  |
| Moderate | Increase the risk of seizures                    | Continue the current therapy  | 1. Lfx-Mfn acid (1)   |

Regarding treatment outcomes, no significant relationship was observed between ADRs and patient outcomes. Similarly, other variables (gender, age, comorbidities, and potential drug interactions) did not show significant associations, except for the treatment combination variable ( $p = 0.013$ ). These results align with studies conducted by Gler et al. (2012) in the Philippines and Nair et al. (2017) in India, which reported no significant relationship between ADRs and treatment outcomes in DRTB patients.

**Table 4.** Adverse Drug Reactions (ADR) distribution among drug-resistant tuberculosis patients in this single-center, cross-sectional study.

| ADRs   | Total (n=60) | Percentage (%) |
|--|--------------|----------------|
| QT Prolongation  | 24           | 36.92          |
| Gastrointestinal Disorders (nausea, vomiting, dyspepsia, loss of appetite) | 23           | 35.38          |
| Anemia   | 15           | 23.08          |
| Electrolyte Imbalance (Hyperkalemia, Hypokalemia, Hyponatremia)            | 13           | 20             |
| Joint Disorders (Arthritis, Gout, Arthralgia)                              | 12           | 18.46          |
| Nervous Disorders (Peripheral Neuropathy, Tingling, Optic Neuropathy)      | 12           | 18.46          |
| Eye Disorders (Myopia, Astigmatism, Presbyopia, Dry Eyes)                  | 10           | 15.38          |
| Hyperuricemia  | 9            | 13.85          |
| Allergies  | 9            | 13.85          |
| Skin Disorders (Discoloration, Dry Skin)                                   | 9            | 13.85          |
| Anxiety Disorders and Depression   | 7            | 10.77          |
| Insomnia   | 6            | 9.23           |
| Hypoalbuminemia  | 6            | 9.23           |
| Thrombocytopenia   | 4            | 6.15           |
| Muscular System Disorders (Tendinitis)                                     | 3            | 4.62           |
| Endocrine Disorders (Hyperthyroidism)                                      | 2            | 3.08           |
| Hearing Disorders  | 1            | 1.54           |

The limitations of the present study include its cross-sectional design, which restricts the ability to establish causal relationships between adverse drug reactions, medication adherence, and treatment outcomes. The relatively small sample size and limited number of patients who had completed treatment at the time of data collection may reduce the statistical power and generalizability of the findings. Additionally, the study relied entirely on retrospective data from medical records and the SITB database, which may not fully capture patient-reported ADRs or psychosocial factors influencing adherence. However, the strength of the present study lies in its use of real-world clinical data drawn from both medical records and the national Tuberculosis Information System (SITB), providing a comprehensive and practical overview of adverse drug reactions (ADRs), medication adherence, and treatment outcomes among DRTB patients.

**Table 5.** Results of chi-square test analysis between adverse drug reactions and other variables with medication adherence and treatment outcomes in patients with drug-resistant tuberculosis. *Description:* Chi-square test (\*).

| Variable                   | Medication Adherence (n=65) |      |              |      |       | Treatment Outcomes (n=65) |              |            |     |              |      |              |       |              |
|----------------------------|-----------------------------|------|--------------|------|-------|---------------------------|--------------|------------|-----|--------------|------|--------------|-------|--------------|
|                            | Adherent                    | %    | Non-adherent | %    | P     | OR                        | 95%CI        | Successful | %   | Unsuccessful | %    | P*           | OR    | 95%CI        |
| ADRs                       |                             |      |              |      | 0.373 | 3.056                     | 0.273–34.190 |            |     |              |      | 0.120        | 0.05  | 0.002-1.009  |
| - Yes                      | 55                          | 90.2 | 6            | 9.8  |       |                           |              | 1          | 1.6 | 60           | 98.4 |              |       |              |
| - No                       | 3                           | 75   | 1            | 25   |       |                           |              | 1          | 25  | 3            | 75   |              |       |              |
| Sex                        |                             |      |              |      |       | 1.063                     | 0.218–5.187  |            |     |              |      | 1            | 0.703 | 0.402-11.752 |
| - Male                     | 34                          | 89.5 | 4            | 10.5 | 1     |                           |              | 1          | 2.6 | 37           | 97.4 |              |       |              |
| - Female                   | 24                          | 88.9 | 3            | 11.1 |       |                           |              | 1          | 3.7 | 26           | 96.3 |              |       |              |
| Age                        |                             |      |              |      | 0.445 | 2.250                     | 0.215–23.546 |            |     |              |      | 1            | -     | -            |
| - 18–65 years old          | 54                          | 90   | 6            | 10   |       |                           |              | 2          | 3.3 | 58           | 96.7 |              |       |              |
| - >65 years old            | 4                           | 80   | 1            | 20   |       |                           |              | 0          | 0   | 5            | 100  |              |       |              |
| Treatment                  |                             |      |              |      | 0.583 | -                         | -            |            |     |              |      | <b>0.013</b> | -     | -            |
| - Short-term               |                             |      |              |      |       |                           |              |            |     |              |      |              |       |              |
| - Long-term                | 8                           | 100  | 0            | 0    |       |                           |              | 2          | 25  | 6            | 75   |              |       |              |
|                            | 50                          | 87.7 | 7            | 12.3 |       |                           |              | 2          | 0   | 57           | 100  |              |       |              |
| Comorbidity                |                             |      |              |      | 0.708 | 0.700                     | 0.144– 3.409 |            |     |              |      | 0.238        | -     | -            |
| - Yes                      |                             |      |              |      |       |                           |              |            |     |              |      |              |       |              |
| - No                       | 28                          | 87.5 | 4            | 12.5 |       |                           |              | 2          | 6.3 | 30           | 93.8 |              |       |              |
|                            | 30                          | 90.9 | 3            | 9.1  |       |                           |              | 0          | 0   | 33           | 100  |              |       |              |
| Drug interaction potential |                             |      |              |      | 1     | 1.404                     | 0.153–12.844 |            |     |              |      | 0.338        | 4.727 | 0.274-81.488 |
| - Yes                      | 11                          | 91.7 | 1            | 8.3  |       |                           |              | 1          | 8.3 | 11           | 91.4 |              |       |              |
| - No                       | 47                          | 88.7 | 6            | 11.3 |       |                           |              | 1          | 1.9 | 52           | 98.1 |              |       |              |

Furthermore, using a total sampling method minimized selection bias within the study setting, and applying an objective adherence measurement (Medication Refill Adherence) enhanced the reliability of the adherence data. The study also explored multiple variables—demographic, clinical, and pharmacological—allowing for a multifactorial analysis of potential influences on adherence and treatment outcomes.

#### 4. CONCLUSION

Based on the results of this research, it can be concluded that the characteristics of drug-resistant tuberculosis (DRTB) patients at UI Hospital predominantly include males of productive age, with no comorbidities, and a reliance on long-term treatment combinations. A significant proportion of these patients experience the risk of adverse drug reactions (ADRs), with the most prevalent form being QT interval prolongation. The analysis of medication adherence, as measured by the Medication Regimen Adherence (MRA) calculation, indicates that the majority of patients fall into the category of compliant with their DRTB treatment. During the research period, two patients were classified as successful or cured, both of whom were on short-term treatment combinations. Notably, the research found no statistically significant relationship between ADRs and medication adherence, nor between ADRs and treatment outcomes. Additionally, no other demographic or clinical factors exhibited significant associations with medication adherence or outcomes, except the treatment combination variable. Nevertheless, it remains imperative for healthcare professionals to prioritize education, along with the prevention and management of ADRs, as part of medicines optimisation strategies to mitigate the risks of nonadherence and treatment failure among DRTB patients.

#### ACKNOWLEDGMENT

Gratitude is expressed to UI Hospital for providing support and facilities to complete this research.

#### CONFLICT OF INTEREST

The author declares no conflict of interest in the implementation of this research or the publication of the data from this research.

#### REFERENCES

- Alateah, S.M., Othman, M.W., Ahmed, M., Al Amro, M.S., Al Sherbini, N., Ajlan, H.H. (2020). A retrospective research of tuberculosis prevalence amongst patients attending a tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 21:100185. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100185>
- Ali, S., Khan, M.T., Khan, A.S., et al. (2020). Prevalence of multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Khyber Pakhtunkhwa—a high tuberculosis endemic area of Pakistan. *Polish J Microbiol*, 69(2):133-137. <https://doi.org/10.33073/pjm-2020-005>
- Aminah, N.S., Djuwita, R. (2021). Trend dan Faktor yang Berhubungan dengan Keberhasilan Pengobatan Pasien TB MDR Paduan Short-term di Indonesia 2017-2019. *Pro HealJ Ilm Kesehatan*, 3(1). <https://doi.org/10.35473/prohealth.v3i1.835>

- Ausi, Y., Santoso, P., Sunjaya, D.K., Barliana, M.I. (2021). Ausi, Y., Santoso, P., Sunjaya, D. K., & Barliana, M. I. (2021). Between Curing and Torturing: Burden of Adverse Reaction in Drug-Resistant Tuberculosis Therapy. *Patient Preference and Adherence*, 15, 2597–2607. <https://doi.org/10.2147/PPA.S333111>
- Batte, C., Namusobya, M.S., Kirabo, R., Mukisa, J., Adakun, S., Katamba, A. (2021). Prevalence and factors associated with nonadherence to multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment at Mulago National Referral Hospital, Kampala, Uganda. *Afr Health Sci*, 21(1):238-247. <https://doi.org/10.4314/ahs.v21i1.31>
- BPOM. (2020). Modul Farmakovigilans untuk Tenaga Profesional Kesehatan. Jakarta : BPOM RI
- Dela, A.I., Tank, N.D., Singh, A.P., Piparva, K.G. (2017). Adverse drug reactions and treatment outcome analysis of DOTS-plus therapy of MDR-TB patients at district tuberculosis centre: A four year retrospective research. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*, 34(6):522. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.217569>
- Dewi, L.V.I., Hakim, L., Sismindan, S., Ngatidjan, N., Putra, S.P. (2019). Gambaran Reaksi Obat Yang Tidak Dikehendaki pada Pengobatan Tuberkulosis di Puskesmas Kabupaten “X” Yogyakarta dan Hubungannya dengan Kepatuhan Minum Obat. *Majalah Farmasetika*, 4 (Suppl 1), 132 – 136. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v4i0.25870>
- Foe-Essomba, J. R., Kenmoe, S., Tchatchouang, S., Ebogo-Belobo, J. T., Mbaga, D. S., Kengne-Ndé, C., Mahamat, G., Kame-Ngasse, G. I., Noura, E. A., Mbongue Mikangue, C. A., Feudjio, A. F., Taya-Fokou, J. B., Touangnou-Chamda, S. A., Nayang-Mundo, R. A., Nyebe, I., Magoudjou-Pekam, J. N., Yéngué, J. F., Djukouo, L. G., Demeni Emoh, C. P., Tazokong, H. R., ... Eyangoh, S. (2021). Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PloS one*, 16(12), e0261246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261246>
- Gler, M.T., Podewils, L.J., Munez, N., Galipot, M., Quelapio, M.I.D., Tupasi, T.E. (2012). Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 16(7):955-960. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0502>
- Hess, L.M., Raebel, M. A., Conner, D.A., Malone, D.C. (2006). Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*, 40(7-8):1280-1288. <https://doi.org/10.1345/aph.1H018>.
- Hussain, S., Banerjee, M., Tripathi, P., & Kumar, V. (2023). Immunometabolic pathways linking diabetes and TB: Emerging targets for host-directed therapy. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(3), 189–203. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00789-1>
- Ifayani O, Puspitasari IM, Insani WN, Pradipta IS. Efek Samping Obat Pada Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat. *Maj Farm dan Farmakol*. 2023;27(1):10-14.
- Iweama, C. N., Agbaje, O. S., Umoke, P. C. I., Igbokwe, C. C., Ozoemena, E. L., Omaka-Amari, N. L., & Idache, B. M. (2021). Nonadherence to tuberculosis treatment and associated factors among patients using directly observed treatment short-course in north-west Nigeria: A cross-sectional research. *SAGE open medicine*, 9, 2050312121989497. <https://doi.org/10.1177/2050312121989497>
- Julaiha, S. (2015). *Pengaruh Reaksi Obat Tidak Dikehendaki Terhadap Kepatuhan Berobat Pasien Tuberkulosis Paru Dewasa Kategori I Di RS Urip Sumoharjo Lampung*. Skripsi. Universitas Indonesia
- Kemkes RI. (2018). TBC Cepat Menular. <https://www.kemkes.go.id/article/view/18032700001/waspada-tbc-cepat-menular.html>.
- Kemkes RI. (2019). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No HK.01.07 Menkes/755/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

- Kemenkes RI. (2020). *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat Di Indonesia*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Khan, I., Ahmad, N., Khan, S., et al. (2019). Evaluation of treatment outcomes and factors associated with unsuccessful outcomes in multidrug resistant tuberculosis patients in Baluchistan province of Pakistan. *J Infect Public Health*, 12(6):809-815. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.04.009>
- Kumar, N. P., Krishnananthasivam, S., Banurekha, V. V., Nair, D., Babu, S., & Selvaraj, P. (2023). Immune profiling of diabetic TB patients reveals impaired Th1 responses and dysregulated innate immunity. *Frontiers in Immunology*, 14, 1147589. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1147589>
- Kurniaty, L. (2017). *Hubungan Kejadian Efek Samping Obat Dan Keberhasilan Pengobatan Tuberkulosis Paru Kategori I Di RSUP Persahabatan: Peran Pengawas Menelan Obat*. Skripsi. Universitas Indonesia
- Madan, J., Gupta, S., Verma, R., & Singh, A. (2022). Advanced glycation end-products and TB pathogenesis in diabetes: A molecular link. *Journal of Molecular Medicine*, 100(6), 821–830. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02193-y>
- Merative Micromedex. (2023). Severity Classification of Drug-Drug Interaction. Published online 2023. [dynamedex.com](https://dynamedex.com)
- Munir, M.S., Nawas, A., Soetoyo, D.K. (2010). Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (TB-MDR) di poliklinik paru RSUP Persahabatan. *J Respir Indo*, 30(2)
- Nair, D., Velayutham, B., Kannan, T., et al. (2017). Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India. *Public Health Action*, 7(1):32-38. <https://doi.org/doi:10.5588/pha.16.0055>
- NIH. (2022). National Institutes of Health. Published 2022. <https://www.nih.gov/nih-style-guide/age>
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., et al. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*, 18(7):601
- RSUI. (2022). RSUI Resmi Membuka Layanan Tuberkulosis Resistensi Obat (DRTB). <https://rs.ui.ac.id/umum/berita-artikel/berita/rsui-resmi-membuka-layanan-tuberkulosis-resistensi-obat-tb-ro>.
- Seniantara, I.K., Ivana, T., Adang, Y.G. (2018). Pengaruh efek samping OAT (obat anti tuberculosis) terhadap kepatuhan minum obat pada pasien TBC di puskesmas. *J Keperawatan SuakaInsa*, 3(2):1-12. <https://doi.org/10.51143/jksi.v3i2.98>
- Tiberi, S., Utjesanovic, N., Galvin, J., Centis, R., D'Ambrosio, L., van den Boom, M., Zumla, A., & Migliori, G. B. (2022). Drug-resistant TB - latest developments in epidemiology, diagnostics, and management. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 124 Suppl 1, S20–S25. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.026>
- World Health Organization. (2021). Tuberculosis Profile: Indonesia. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/)
- World Health Organization. (2022). Global Tuberculosis Report 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- World Health Organization. (2025). *Operational handbook on tuberculosis and comorbidities: Module 6*. Geneva: World Health Organization. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380063/9789240103276-eng.pdf?sequence=1>

- Wibowo, A., Burhan, E., Putra, A.C. (2021). Pola Resistansi Kuman Tuberkulosis dan Regimen Pengobatan Pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat Di Rumah Sakit Pusat Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan Jakarta. *J Kedokt Univ Lampung*, 5(1):1-6
- Wu, X., Yang, J., Tan, G., et al. (2019). Drug resistance characteristics of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients with tuberculosis to 12 antituberculous drugs in China. *Front Cell Infect Microbiol*, 9:345. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00345>

## **Evaluasi Rasionalitas Pengobatan Pasien Dengue Hemorrhagic Fever dengan Komplikasi dan Komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali**

*Evaluation of Drug Rationality in Dengue Hemorrhagic Fever Patients with Complications and Comorbidities at Bali Hospital*

**Rr. Asih Juanita<sup>1</sup>, Herleeyana Meriyani<sup>1\*</sup>, Dwi Arymbhi Sanjaya<sup>1</sup>, Nyoman Budiarta Siada<sup>1</sup> dan Nyoman Ayu Prascitasari<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar, Indonesia

\*Corresponding author: [herleeyana.m@unmas.ac.id](mailto:herleeyana.m@unmas.ac.id)

**Diterima:** 3 Januari 2025; **Disetujui:** 25 Juli 2025; **Dipublikasi:** 11 Agustus 2025

### **Abstrak**

Penggunaan obat pada pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dengan komplikasi dan komorbiditas perlu mendapat perhatian khusus untuk menghindari kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) yang dapat memengaruhi luaran klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas pengobatan pada pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali. Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Data rekam medis pasien dikumpulkan secara retrospektif tahun 2020-2021. Penilaian rasionalitas pengobatan dilakukan dengan analisis DRPs menggunakan instrumen *Pharmaceutical Care Network Europe Association* (PCNE) versi 9.1. Luaran klinis dianalisis berdasarkan nilai trombosit, hematokrit, leukosit, dan hemoglobin. Analisis hubungan rasionalitas pengobatan terhadap luaran klinis dilakukan menggunakan uji *Chi-square*. Dari total 115 pasien yang memenuhi kriteria penelitian, terjadi DRPs pada 33% pasien dan 67% tidak terjadi DRPs. DRPs yang terjadi yaitu P3.2 *Unclear problem/complaint* (51%); P1.2 *Effect of drug treatment not optimal* (28%); P1.3 *Untreated symptoms or indication* (13%); serta P3.1 *Unnecessary drug-treatment* (8%). Rasionalitas pengobatan tidak berhubungan dengan luaran klinis pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali ( $p>0,05$ ).

**Kata kunci:** *Dengue Hemorrhagic Fever; Drug Related Problems; Komplikasi; Komorbiditas*

### **Abstract**

*The use of drugs in Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) patients with complications and comorbidities needs careful attention to prevent Drug-Related Problems (DRPs), as these are associated with clinical outcomes. This study evaluated the rational use of medications in DHF patients with complications and comorbidities at Hospital “X” in Bali. This research was an observational study with a cross-sectional design. Patient medical record data were collected retrospectively from 2020 to 2021. The rationality of drug use was assessed through DRP analysis using the Pharmaceutical Care Network Europe Association (PCNE) version 9.1 instruments. Clinical outcomes were analyzed based on hematocrit, hemoglobin, platelet, and*

*leukocyte values. The relationship between drug use rationality and clinical outcomes was analyzed using the Chi-square test. A total of 115 patients met the study criteria, with DRPs occurring in 33% of patients and not occurring in 67%. The DRPs identified were P3.2 Unclear problem/complaint (51%); P1.2 Effect of drug treatment not optimal (28%); P1.3 Untreated symptoms or indication (13%); and P3.1 Unnecessary drug treatment (8%). The rational use of medications was not associated with clinical outcomes in DHF patients with complications and comorbidities at Hospital "X" in Bali ( $p > 0.05$ ).*

**Keywords:** *Dengue Hemorrhagic Fever; Complications; Comorbidities; Drug Related Problems*

## 1. PENDAHULUAN

*Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) adalah suatu penyakit yang ditimbulkan akibat infeksi virus dengue. Pada tahun 2021 tercatat sebanyak 73.518 kasus DHF dengan jumlah kematian sebanyak 705 kasus di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2022). Pada tahun 2020, Provinsi Bali memiliki IR (*Incidence Rate*) tertinggi di Indonesia yaitu 273,1 tiap 100.000 penduduk dengan CFR (*Case Fatality Rate*) sebesar 0,2% (Kementerian Kesehatan RI, 2021), sedangkan pada tahun 2021 mengalami penurunan IR menjadi 59,8 tiap 100.000 penduduk dan CFR sebesar 0,15%. Namun, Provinsi Bali masih termasuk dalam tiga provinsi yang memiliki IR DHF tertinggi setelah Provinsi Riau dan Kalimantan Timur (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Pada pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dapat terjadi kebocoran plasma karena adanya peningkatan permeabilitas vaskular akibat virus *dengue* yang menginfeksi sel endotel (Seneviratne et al., 2018). Kebocoran plasma yang terjadi dapat menimbulkan ascites, efusi pleura, dan penurunan volume cairan intravaskular (Dhochak & Lodha, 2017). Indikator dari terjadinya kebocoran plasma yaitu nilai hematokrit yang tinggi dan jumlah trombosit yang rendah (Kularatne et al., 2015). Apabila kebocoran plasma tidak diobati secara adekuat maka dapat berkembang menjadi syok (Dhochak & Lodha, 2017). Terapi cairan adalah kunci penatalaksanaan *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) yang diterapkan berdasarkan tingkat keparahan penyakit (Dhochak & Lodha, 2017; Guzman, M.G. et al., 2016). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pada komplikasi berupa efusi pleura yang terjadi pada 66% pasien infeksi *dengue* dan merupakan tanda keparahan akibat kebocoran plasma ke dalam rongga pleura (Mikhael, K., Husada, D., and Lestari, P., 2022). Berdasarkan penelitian pada pasien DHF dan DSS di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2015, bentuk lebih parah dari DHF yaitu DSS (*Dengue Shock Syndrome*) memiliki angka mortalitas sepuluh kali lebih banyak dibandingkan tanpa syok (Lestari, 2018).

Komplikasi serta komorbiditas pada pasien DHF berpotensi meningkatkan jumlah obat yang digunakan, sehingga memicu terjadinya polifarmasi. Kondisi polifarmasi ini dapat memperbesar risiko interaksi obat serta memperbesar adanya *Drug-Related Problems* (DRPs) yang pada akhirnya memengaruhi hasil terapi (Herdaningsih et al., 2016; Lovia et al., 2019; Nugraha et al., 2020). Berdasarkan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUD UNDATA Palu tahun 2011, DRPs terbanyak adalah pemberian obat tanpa indikasi sebanyak 57,89%

(Risky et al., 2014). Selain itu, penelitian Making et al. (2022) pada pasien rawat inap DHF di RSUD dr. T.C Hillers tahun 2020, kejadian DRPs terjadi pada 20 pasien (25%) pemberian obat yang tidak tepat, 3 pasien (37,5%) obat tanpa indikasi, 6 pasien (7,5%) ada indikasi yang memerlukan obat, dan 1 pasien (1,25%) timbulnya efek samping obat. Kejadian DRPs yang terjadi berdampak pada perpanjangan lama rawat inap, peningkatan beban biaya perawatan, penurunan kualitas hidup serta peningkatan morbiditas dan mortalitas (Guignard et al., 2015; Hailu et al., 2020).

Sampai saat ini, belum terdapat penelitian yang mengevaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi rasionalitas pengobatan pada pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali berdasarkan luaran klinis. Data evaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas diharapkan dapat menjadi dasar evaluasi dalam upaya meningkatkan mutu penatalaksanaan DHF di rumah sakit.

## 2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik nomor 099/IX.9/KEP/RSW/2022 yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit. Data yang digunakan bersifat data sekunder yaitu rekam medis pasien rawat inap DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali periode 2020-2021. Lembar Pengambilan Data penelitian yang digunakan memuat data jenis kelamin, usia, berat badan, diagnosis, gejala, hasil laboratorium (nilai trombosit, hematokrit, leukosit, dan hemoglobin), penggunaan obat pasien rawat inap *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) meliputi jenis obat, dosis, bentuk sediaan, rute penggunaan, waktu, dan durasi penggunaan obat. Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross-sectional* yang bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

Populasi penelitian adalah pasien rawat inap dengan diagnosis DHF disertai komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali pada tahun 2020-2021. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling* dengan kriteria inklusi berupa pasien dengan diagnosis DHF disertai komplikasi dan komorbiditas yang mendapatkan pengobatan di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali, dan menjalani rawat inap periode Januari 2020-Desember 2021. Kriteria eksklusi yaitu pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas namun memiliki data rekam medis yang tidak lengkap, dalam kondisi hamil, ditransfer ke rumah sakit lain dan meninggal.

Rasionalitas pengobatan ditentukan berdasarkan ada (minimal satu jenis) atau tidaknya masalah terkait obat yang digunakan pasien (DRPs) yang dianalisis menggunakan instrumen *Pharmaceutical Care Network Europe Association* (PCNE) versi 9.1. Berdasarkan hasil laboratorium, luaran klinis pasien dikatakan membaik jika nilai hematokrit, hemoglobin, trombosit, dan leukosit semuanya berada dalam batas normal. Sebaliknya, kondisi pasien dinilai tidak membaik jika salah satu atau lebih dari keempat parameter tersebut menunjukkan hasil

yang tidak normal. Analisis hubungan antara rasionalitas pengobatan dengan luaran klinis dilakukan menggunakan *uji Chi-square*. Apabila diperoleh  $p\text{ value} < 0,05$ , maka rasionalitas pengobatan dinyatakan memiliki hubungan dengan luaran klinis pasien DHF dengan komplikasi serta komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1. Karakteristik pasien

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh 115 pasien yang sesuai dengan kriteria penelitian. Karakteristik pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (Tabel 1).

Pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali tahun 2020-2021 terbanyak adalah laki-laki yaitu 60 pasien (52%). Hal tersebut dapat disebabkan oleh keberadaan hormon testosteron pada laki-laki yang memiliki efek immunosupresan, sehingga menurunkan sekresi IFN- $\gamma$  dan IL-4 oleh sel limfosit T serta memicu aktivasi neutrofil yang abnormal, yang pada akhirnya menekan sistem imun (Birman et al., 2022). Rentang usia paling banyak pada pasien rawat inap DHF yaitu pasien kanak-kanak usia 6-11 tahun sebanyak 49 pasien (43%). Produksi antibodi spesifik terhadap antigen berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus. Pada anak-anak, proses pembentukan antibodi tersebut masih belum optimal, sehingga mereka lebih rentan terhadap infeksi dibandingkan orang dewasa yang sudah memiliki pembentukan antibodi spesifik sempurna dan imunitas yang lebih baik (Martini et al., 2020). Di samping itu, nyamuk *Aedes aegypti* memiliki aktivitas menggigit pada siang hari dengan dua puncak utama, yaitu pukul 08.00–12.00 dan 15.00–17.00. Pada rentang waktu tersebut, anak-anak umumnya lebih banyak melakukan aktivitas di luar rumah, sehingga meningkatkan risiko mereka terpapar dan lebih rentan terkena DHF (Faldy et al., 2015; Pranata & Artini, 2017).

Jenis komplikasi pasien DHF paling banyak yaitu *hypovolemic shock* sebanyak 68 pasien (59,1%). Risiko syok pada pasien dengan kadar hematokrit tidak normal (meningkat/menurun) dan jumlah trombosit yang  $\leq 50.000/\mu\text{l}$  dibandingkan dengan pasien dengan kadar hematokrit normal dan trombosit  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  (Pratiwi et al., 2021). *Hypovolemic shock* yang tidak tertangani dapat menyebabkan hipoksia, penurunan kesadaran akibat berkurangnya aliran darah ke otak, atau mortalitas akibat berkurangnya volume sirkulasi dalam tubuh (Andriati & Trisutrisno, 2021). Komorbiditas terbanyak pada pasien rawat inap DHF yaitu DHF disertai dengan *Typhoid* sebanyak 10 pasien (8,6%). Infeksi ganda dari DHF dan *Typhoid* yang tidak segera ditangani berpotensi menimbulkan komplikasi seperti perdarahan, kegagalan sirkulasi dan proliferasi usus (Vimal et al., 2022) serta dapat menyebabkan pasien mengalami demam berkepanjangan dan peningkatan risiko morbiditas serta mortalitas (Ghosh et al., 2021).

#### 3.2. Profil penggunaan obat pasien

Dalam penatalaksanaan terapi DHF selain diberikan terapi cairan juga diberikan terapi simptomatis dan terapi untuk komorbiditas sehingga meningkatkan kualitas kesehatan atau kualitas pengobatan pasien, dan mengoptimalkan terapi dengan mempercepat masa

penyembuhan pasien sesuai dengan gejala ataupun komorbiditas yang dialami (Making et al., 2022; Ningrum et al., 2023). Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas (Tabel 2).

**Tabel 1.** Karakteristik pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (n=115).

| Karakteristik Pasien                                      | Frekuensi | Persentase (%) |
|---|-----------|----------------|
| <b>Jenis Kelamin</b>                                      |           |                |
| Laki-Laki   | 60        | 52             |
| Perempuan   | 55        | 48             |
| <b>Usia</b>   |           |                |
| Anak-anak (6-11 tahun)                                    | 49        | 43             |
| Remaja awal (12-16 tahun)                                 | 20        | 17             |
| Remaja akhir (17-25 tahun)                                | 16        | 14             |
| Balita (0-5 tahun)  | 14        | 12             |
| Lansia akhir (56-65 tahun)                                | 6         | 5              |
| Dewasa awal (26-35 tahun)                                 | 5         | 4              |
| Dewasa akhir (36-45 tahun)                                | 2         | 2              |
| Lansia awal (46-55 tahun)                                 | 3         | 3              |
| <b>Komplikasi dan Komorbiditas</b>                        |           |                |
| <b>a. Komplikasi</b>                                      |           |                |
| <i>Hypovolemic Shock</i>                                  | 68        | 59,1           |
| <i>Volume Depletion</i>                                   | 8         | 6,9            |
| Efusi Pleura  | 4         | 3,5            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + Efusi Pleura                   | 4         | 3,5            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + Hipoalbuminemia                | 2         | 1,7            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + <i>Glynded Dengue Syndrome</i> | 1         | 0,9            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + Efusi Pleura + Hipoalbuminemia | 1         | 0,9            |
| <i>Cardiogenic Shock</i>                                  | 1         | 0,9            |
| <b>b. Komorbiditas</b>                                    |           |                |
| <i>Typhoid</i>  | 10        | 8,6            |
| Kwashiorkor   | 5         | 4,3            |
| HIV   | 2         | 1,7            |
| Sepsis  | 1         | 0,9            |
| Dispepsia   | 1         | 0,9            |
| <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i> (GERD)             | 1         | 0,9            |
| <b>c. Komplikasi dan Komorbiditas</b>                     |           |                |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + Sepsis                         | 2         | 1,7            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + <i>Typhoid</i>                 | 1         | 0,9            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + Probable COVID-19              | 1         | 0,9            |
| <i>Hypovolemic Shock</i> + Epilepsi                       | 1         | 0,9            |
| Efusi Pleura + Pneumonia                                  | 1         | 0,9            |

Profil penggunaan obat pada pasien DHF disertai komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali menunjukkan bahwa terapi simptomatis yang terbanyak diberikan adalah antipiretik, terutama parasetamol (Tabel 2). Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Infeksi Dengue tahun 2020 dan 2021 menyatakan pemberian parasetamol direkomendasikan untuk menjaga suhu tubuh pasien tetap di bawah 39°C. Sebaliknya, penggunaan ibuprofen harus dihindari karena berisiko menimbulkan gastritis serta perdarahan pada saluran gastrointestinal (Menteri Kesehatan Republik Indonesia., 2021; Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Hal ini menegaskan pentingnya pemilihan antipiretik yang aman pada pasien DHF untuk meminimalkan efek samping pasien dan menjaga kenyamanan pasien selama fase demam

Pemberian antibiotik pada pasien DHF dapat dipertimbangkan apabila pasien mengalami komplikasi seperti syok, yang berhubungan dengan infeksi sekunder akibat perpindahan mikroorganisme dari saluran pencernaan (Afifah, 2017). Selain resusitasi volume awal dan inisiasi *vasopressor*, terapi antibiotik spektrum luas yang diberikan secara dini diperlukan untuk pasien yang mengalami syok sehingga meningkatkan luaran klinis seperti penurunan mortalitas (Richards, J.B. & Wilcox, S.R., 2015). Pemberian antibiotik juga dipertimbangkan apabila pasien mengalami infeksi bakteri *Salmonella Typhi* pada kasus *Typhoid* (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2021; Wardhani *et al.*, 2017). Menurut Sanjaya *et al.*, (2022), terapi lini pertama pada pengobatan *Typhoid* yang direkomendasikan adalah azitromisin oral dan seftriakson parenteral sebagai terapi empiris. Pada penelitian ini, golongan antibiotik terbanyak diberikan adalah golongan sefalosporin. Hasil tersebut konsisten dengan penelitian Andriani *et al.* (2014) pada pasien DHF rawat inap di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou pada tahun 2013, yang juga melaporkan golongan antibiotik terbanyak diberikan adalah golongan sefalosporin sebanyak 41 pasien (55,41%). Temuan ini menunjukkan bahwa pola penggunaan antibiotik pada pasien DHF dengan komorbiditas cenderung seragam di berbagai rumah sakit rujukan di Indonesia.

Terapi simptomatis dengan antiemetik diberikan untuk meredakan gangguan saluran pencernaan, khususnya mual dan muntah (Afifah, 2017). Muntah yang berlanjut dapat meningkatkan risiko syok akibat dehidrasi sehingga memerlukan penanganan dengan terapi antiemetik seperti ondansetron dan domperidon (Kurniawan *et al.*, 2015; Munawaroh *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini, ondansetron merupakan antiemetik yang paling sering digunakan, mengingat profil keamanannya yang lebih baik serta efektivitasnya dalam mengurangi gejala muntah pada pasien anak maupun dewasa. Berdasarkan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah *Dengue* di Indonesia, tanda bahaya syok pada penderita DHF salah satunya adalah nyeri perut dan nyeri tekan abdomen (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Oleh karena itu, diperlukan terapi simptomatis dengan *Acid Suppression Therapy* untuk mengatasi gejala yang timbul dimana pemberian golongan *histamine receptor-2 antagonist* (H2RA) yaitu ranitidin dan golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) seperti omeprazol,esomeprazol dan pantoprazol dapat mencegah perdarahan saluran cerna, perdarahan mukosa lambung dan mengurangi nyeri perut (Dwipoerwantoro & Yulman, 2019; Setyaningrum, 2016).

**Tabel 2.** Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

| Jenis Obat                      | Frekuensi Penggunaan Obat | Persentase Penggunaan Obat (%) | Frekuensi DRP | Persentase DRP (%) |
|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|
| <b>Antipiretik</b>              |                           |                                |               |                    |
| Parasetamol                     | 80                        | 18,31                          | 4             | 9,09               |
| Ibuprofen                       | 1                         | 0,23                           | 1             | 2,27               |
| <b>Antibiotik</b>               |                           |                                |               |                    |
| Sefotaksim                      | 57                        | 13,04                          | 10            | 22,7               |
| Seftriakson                     | 16                        | 3,66                           | 0             | 0                  |
| Azitromisin                     | 2                         | 0,46                           | 1             | 2,27               |
| Gentamisin                      | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Sefoperazon                     | 5                         | 1,14                           | 2             | 4,54               |
| Sefaleksin                      | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Ampisilin                       | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Levofloksasin                   | 2                         | 0,46                           | 2             | 4,54               |
| Hidroksiklorokuin               | 1                         | 0,23                           | 1             | 2,27               |
| <b>Antiemetik</b>               |                           |                                |               |                    |
| Ondansetron                     | 68                        | 15,56                          | 2             | 4,54               |
| <b>Acid Suppression Therapy</b> |                           |                                |               |                    |
| Antasida                        | 10                        | 2,29                           | 1             | 2,27               |
| Ranitidin                       | 43                        | 9,84                           | 0             | 0                  |
| Sukralfat                       | 10                        | 2,29                           | 2             | 4,54               |
| Pantoprazol                     | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Omeprazol                       | 8                         | 1,83                           | 0             | 0                  |
| Esomeprazol                     | 8                         | 1,83                           | 0             | 0                  |
| Domperidon                      | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Antifibrinolitik</b>         |                           |                                |               |                    |
| Asam Traneksamat                | 9                         | 2,06                           | 1             | 2,27               |
| <b>Antihistamin</b>             |                           |                                |               |                    |
| Difenhidramin                   | 3                         | 0,69                           | 0             | 0                  |
| Klorfeniramin Maleat (CTM)      | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |

**Tabel 2.** Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (*Lanjutan*).

| Jenis Obat  | Frekuensi Penggunaan Obat | Persentase Penggunaan Obat (%) | Frekuensi DRP | Persentase DRP (%) |
|---|---------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|
| <b>Antitusif dan Antihistamin</b>   |                           |                                |               |                    |
| Dekstrometorpan HBr,<br>Guaifenesin,<br>Fenilpropanolamin,<br>Kloramfenikol | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Analgesik</b>  |                           |                                |               |                    |
| Morfin  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Antidiare</b>  |                           |                                |               |                    |
| Attapulgit, Pektin  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Antispasmodik</b>  |                           |                                |               |                    |
| Metampiron,<br>Papaverin HCl,<br>Ekstrak Beladonna                          | 1                         | 0,23                           | 1             | 2,27               |
| <b>Antikonvulsan</b>  |                           |                                |               |                    |
| Asam Valproat   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Diazepam  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Antihipertensi</b>   |                           |                                |               |                    |
| Amlodipin   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Bisoprolol  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Valsartan   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Spironolakton   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Anthelmintik</b>   |                           |                                |               |                    |
| Albendazol  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Anti HIV</b>   |                           |                                |               |                    |
| ARV FDC   | 1                         | 0,23                           | 1             | 2,27               |
| <b>Antivirus</b>  |                           |                                |               |                    |
| Oseltamivir   | 1                         | 0,23                           | 1             | 2,27               |
| <b>Diuretik</b>   |                           |                                |               |                    |
| Furosemid   | Furosemid                 | Furosemid                      | Furosemid     | Furosemid          |

**Tabel 2.** Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (*Lanjutan*).

| Jenis Obat  | Frekuensi Penggunaan Obat | Persentase Penggunaan Obat (%) | Frekuensi DRP | Persentase DRP (%) |
|---|---------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|
| <b>Bronkodilator</b>  |                           |                                |               |                    |
| Salbutamol  | 2                         | 0,46                           | 0             | 0                  |
| Ipratropium,<br>Salbutamol Sulfat   | 1                         | 0,23                           | 1             | 2,27               |
| <b>Hipokalium</b>   |                           |                                |               |                    |
| Kalium Klorida  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Kortikosteroid</b>   |                           |                                |               |                    |
| Deksametason  | 12                        | 2,75                           | 1             | 2,27               |
| Prednison   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Metilprednisolon  | 2                         | 0,46                           | 0             | 0                  |
| <b>Kolagoga dan Hepatik</b>   |                           |                                |               |                    |
| <i>Ursodeoxycholic<br/>Acid (UDCA)</i>  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Laksatif</b>   |                           |                                |               |                    |
| Bisakodil   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Natrium Lauril<br>Sulfoasetat, Natrium<br>Sitrat, Asam Sorbat,<br>Sorbitol, PEG 400 | 2                         | 0,46                           | 0             | 0                  |
| <b>Lipid Lowering Agent</b>   |                           |                                |               |                    |
| Simvastatin   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Mukolitik</b>  |                           |                                |               |                    |
| Ambroksol   | 18                        | 4,12                           | 5             | 11,36              |
| Bromheksin  | 3                         | 0,69                           | 1             | 2,27               |
| Bromheksin,<br>Guaifenesin  | 2                         | 0,46                           | 0             | 0                  |
| Asetilsistein   | 2                         | 0,46                           | 0             | 0                  |
| <b>Premedikasi Albumin</b>  |                           |                                |               |                    |
| Furosemid   | 7                         | 1,60                           | 0             | 0                  |

**Tabel 2.** Profil penggunaan obat pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (*Lanjutan*).

| Jenis Obat  | Frekuensi Penggunaan Obat | Persentase Penggunaan Obat (%) | Frekuensi DRP | Persentase DRP (%) |
|---|---------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------|
| <b>Vitamin dan Suplemen</b>   |                           |                                |               |                    |
| Asam Folat  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Vitamin B Kompleks  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Vitamin C   | 2                         | 0,46                           | 0             | 0                  |
| Vitamin D   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Vitamin D-3   | 5                         | 1,14                           | 0             | 0                  |
| Vitamin E   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Vitamin K   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Zink  | 2                         | 0,46                           | 1             | 2,27               |
| Pati Beras,<br>Maltodekstrin,<br><i>Lactobacillus acidophilus</i> ,<br><i>Lactobacillus Casei</i> ,<br><i>Lactobacillus Salivarius</i> ,<br><i>Lactococcus Lactis</i> ,<br><i>Lactococcus Lactis</i> ,<br><i>Lactococcus Lactis</i> | 4                         | 0,92                           | 0             | 0                  |
| Ekstrak <i>Curcuma Xanthorrhiza</i>   | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| Lesitin, Vitamin B kompleks, Vitamin E  | 1                         | 0,23                           | 0             | 0                  |
| <b>Total</b>  | <b>437</b>                | <b>100,00</b>                  | <b>44</b>     | <b>100</b>         |

### 3.3. Klasifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada pasien rawat inap DHF

Kejadian DRPs yang terjadi pada pasien rawat inap DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali yaitu sebanyak 38 pasien (33%) sedangkan sebanyak 77 pasien (67%) tidak mengalami DRPs. Jenis DRPs yang terjadi pada pasien tersebut tercantum dalam Tabel 3, dimana terdapat satu pasien yang mengalami dua jenis DPRs.

**Tabel 3.** Klasifikasi DRPs pada pasien rawat inap DHF disertai komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali.

| Jenis DRPs  | Jumlah                      |                                  |                           |                                |
|---|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
|   | Frekuensi<br><i>Problem</i> | Persentase<br><i>Problem (%)</i> | Frekuensi<br><i>Cause</i> | Persentase<br><i>Cause (%)</i> |
| <b>Problem (P)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| P3.2 <i>Unclear problem/complaint</i>                                       | 20                          | 51                               |                           |                                |
| <b>Cause (C)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| C9.2 <i>Other cause; specify</i>  |                             |                                  | 20                        | 45,5                           |
| <b>Problem (P)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| P1.2 <i>Effect of drug treatment not optimal</i>                            | 11                          | 28                               |                           |                                |
| <b>Cause (C)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| C1.1 <i>Inappropriate drug according to guidelines/formulary</i>            |                             |                                  | 6                         | 13,6                           |
| C4.1 <i>Duration of treatment too short</i>                                 |                             |                                  | 4                         | 9,1                            |
| C3.1 <i>Drug dose too low</i>   |                             |                                  | 2                         | 4,5                            |
| C3.5 <i>Dose timing instructions wrong, unclear or missing</i>              |                             |                                  | 2                         | 4,5                            |
| C3.2 <i>Drug dose of a single active ingredient too high</i>                |                             |                                  | 1                         | 2,3                            |
| <b>Problem (P)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| P1.3 <i>Untreated symptoms or indication</i>                                | 5                           | 13                               |                           |                                |
| <b>Cause (C)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| C1.5 <i>No or incomplete drug treatment in spite of existing indication</i> |                             |                                  | 5                         | 11,4                           |
| <b>Problem (P)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| P3.1 <i>Unnecessary drug-treatment</i>                                      | 3                           | 8                                |                           |                                |
| <b>Cause (C)</b>  |                             |                                  |                           |                                |
| C1.2 <i>No indication for drug</i>  |                             |                                  | 3                         | 6,8                            |
| C3.1 <i>Drug dose too low</i>   |                             |                                  | 1                         | 2,3                            |
| <b>Total</b>  | <b>39</b>                   | <b>100</b>                       | <b>47</b>                 | <b>100</b>                     |

#### 3.3.1. Masalah terkait obat (*Problem*)

Pada pasien rawat inap DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali, domain masalah terkait obat yang paling banyak terjadi yaitu P3.2 *Unclear problem/complaint* yang terjadi pada 20 pasien (51%) dengan penyebab (*cause*) yaitu penyebab lain sebanyak 45,5% (Tabel 3). Penyebab terjadinya masalah atau keluhan tidak jelas yaitu adanya komplikasi dan komorbiditas yang dialami oleh pasien. Selain itu, masalah terkait obat yang dialami pasien yaitu P1.2 *Effect of drug treatment not optimal* yang terjadi pada 11 pasien (28%). Tidak optimalnya efek terapi pengobatan disebabkan karena obat tidak sesuai pedoman terapi/*guideline* (6 pasien), durasi pengobatan terlalu singkat (4 pasien), dosis terlalu rendah (2

pasien), petunjuk pengaturan dosis salah, tidak jelas atau hilang (2 pasien) dan dosis obat terlalu tinggi (1 pasien). Hal tersebut selaras dengan penelitian di RSUD UNDATA Palu tahun 2011 pada pasien DHF rawat inap, menunjukkan bahwa sebanyak 8 pasien (4,68%) mengalami P1.2 *Effect of drug treatment not optimal* yang disebabkan karena pemberian dosis obat kurang. Dampak dari tidak optimalnya terapi karena pemberian dosis kurang adalah perpanjangan lama rawat inap dan peningkatan morbiditas (Risky et al., 2014).

Selain itu, terdapat 5 pasien mengalami masalah P1.3 *Untreated symptoms or indication* yang disebabkan karena tidak ada atau tidak lengkap pengobatan meskipun ada indikasi. Serta, sebanyak 3 pasien mengalami masalah P3.1 *Unnecessary drug-treatment* karena tidak ada indikasi obat. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUD UNDATA Palu tahun 2011, menunjukkan bahwa masalah terkait obat yang terjadi pada pasien rawat inap dengan DHF yaitu P3.1 *Unnecessary drug-treatment* yang terjadi pada 99 pasien (57,89%) yang disebabkan oleh tidak ada indikasi obat. Dampak dari masalah obat terkait perawatan obat tidak perlu dengan penyebab tidak ada indikasi obat adalah peningkatan beban biaya perawatan (Risky et al., 2014).

### 3.3.2. Penyebab masalah terkait obat (*Cause*)

#### 3.3.2.1. *Other cause; specify (C9.2)*

Berdasarkan hasil dari analisis DRPs, permasalahan yang paling banyak terjadi disebabkan oleh penyebab lain yang spesifik sehingga memerlukan konfirmasi lebih lanjut. Dimana, sebanyak 8 pasien dengan komorbiditas *Typhoid* menerima pengobatan antibiotik dengan durasi kurang dari 10-14 hari menunjukkan luaran klinis membaik. Selain itu, pada pasien yang menerima antasida, ambroksol, dan sukralfat dosis rendah, pasien yang menerima ambroksol dosis tinggi, dan pasien yang menerima parasetamol supositoria, ondansetron, spasminal dan furosemid dengan dosis yang tidak jelas menunjukkan luaran klinis membaik. Kesembuhan pasien dengan luaran klinis membaik dilihat dari parameter laboratorium yaitu hematokrit, leukosit, hemoglobin dan trombosit sehingga perlu dilakukannya penelusuran lebih lanjut mengenai masalah terkait obat pada pasien dengan luaran klinis yang terjadi.

#### 3.3.2.2. *Duration of treatment too short (C4.1)*

Domain masalah terkait obat kedua menunjukkan sebanyak 2 pasien DHF dengan komorbiditas *Typhoid* terkonfirmasi infeksi bakteri *Salmonella Typhi* menerima antibiotik selama 2-9 hari. Durasi ini tidak sesuai dengan pedoman *Adult Drug Information Handbook*, yang merekomendasikan seftriakson dan sefotaksim untuk komorbiditas *Typhoid* yang positif infeksi *Salmonella typhi dan paratyphi* selama 10-14 hari (DIH, 2021). Penelitian Tuloli & Moo (2018) melaporkan sebanyak 26% pasien anak rawat inap DHF di RSUD Dr. M.M Dunda Limboto bulan Januari-Mei tahun 2017 juga mendapatkan termasuk antibiotik seftriakson dengan durasi terlalu singkat. Penggunaan antibiotik dalam durasi singkat umumnya disebabkan perbaikan klinis pasien sehingga dinyatakan layak dipulangkan. Namun, penggunaan antibiotik dengan durasi terlalu singkat dapat menurunkan efektivitas terapi dan berpotensi meningkatkan resistensi antibiotik (Suhartaty et al., 2021; Tuloli & Moo, 2018).

### 3.3.2.3. *Drug dose too low* (C3.1)

Domain masalah terkait obat ketiga yang terjadi yaitu C3.1 *drug dose too low*. Berdasarkan hasil analisis DRPs terdapat 1 pasien berusia 4 tahun 5 bulan yang mendapatkan terapi parasetamol di bawah dosis lazim yaitu hanya 60mg tiap 8jam dan menunjukkan terjadinya peningkatan suhu di hari berikutnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Wijayanti (2017) pada pasien DHF rawat inap di RSUD Kota Madiun pada bulan Januari-Februari 2015, menunjukkan bahwa 7 pasien menerima parasetamol dengan dosis rendah. Rendahnya dosis obat dapat menyebabkan kadar obat dalam tubuh tidak mencapai efek terapi yang diinginkan. Akibatnya, pasien memerlukan waktu lebih lama untuk sembuh dan memperpanjang durasi rawat inap (Wijayanti, 2017).

### 3.3.2.4. *Inappropriate drug according to guidelines/formulary* (C1.1)

Domain masalah terkait obat keempat yang terjadi yaitu C1.1 *inappropriate drug according to guidelines/formulary*. Hal ini terlihat dari 13% pasien menerima pengobatan yang tidak sesuai pedoman. Berdasarkan hasil analisis DRPs sebanyak 1 pasien menerima ibuprofen sebagai antipiretik dan pada hari berikutnya pasien mengeluhkan nyeri perut dan muntah. Hal tersebut selaras dengan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUD UNDATA Palu tahun 2011 yaitu sebanyak 7 pasien (4,10%) dari 25 pasien yang mengalami kejadian DRPs obat salah tidak sesuai dengan pedoman diberikan obat ibuprofen. Penggunaan NSAID sebagai antipiretik kurang tepat diberikan untuk pasien DHF karena golongan obat ini dapat memperparah kondisi pasien dan risiko gastritis serta perdarahan pada gastrointestinal (Menteri Kesehatan Republik Indonesia., 2021; Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Pada pasien DHF dengan komorbiditas *Probable* COVID-19 dengan koinfeksi pneumonia derajat ringan diberikan terapi golongan makrolida dan fluorokuinolon yaitu Azitromisin dan Levofloksasin. Hal ini tidak sesuai dengan pedoman tatalaksana terapi Pneumonia COVID-19 yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2020 yaitu pilihan antibiotik pada pasien rawat inap dengan pneumonia ringan adalah kombinasi golongan beta laktam dan makrolida atau fluorokuinolon tunggal (PDPI, 2020).

### 3.3.2.5. *Drug dose of a single active ingredient too high* (C3.2)

Domain masalah terkait obat kelima yang terjadi yaitu C3.2 *drug dose of a single active ingredient too high*. Berdasarkan penelitian, terdapat 1 pasien yang diberikan dosis tinggi pada golongan kortikosteroid yaitu deksametason. Hal ini selaras dengan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUD UNDATA Palu tahun 2011, sebanyak 17 pasien menerima deksametason dengan dosis tinggi. Pemberian dosis tinggi ini akan berdampak pada kondisi pasien, dan peningkatan biaya pengobatan (Risky et al., 2014). Deksametason memiliki sifat immunosupresif yang dapat menekan respons imun tubuh terhadap rangsangan. Aktivitas antiinflamasiya memengaruhi sel-sel imunokompeten, termasuk sel T, makrofag, neutrofil, sel dendritik, eosinofil, dan sel mast, dengan cara menghambat proses inflamasi serta memicu apoptosis pada berbagai jenis sel tersebut (Topete & Cidlowski, 2015).

### 3.3.2.6. *No or incomplete drug treatment in spite of existing indication (C1.5)*

Domain masalah terkait obat keenam yang terjadi yaitu C1.5 *no or incomplete drug treatment in spite of existing indication*. Berdasarkan hasil penelitian sebanyak 3 pasien yang mengalami keluhan mual dan muntah namun tidak diberikan terapi antiemetik. Muntah yang tidak tertangani dapat menyebabkan risiko syok akibat dehidrasi dimana salah satu tanda syok yaitu adanya peningkatan hematokrit (Kurniawan et al., 2015; Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020; Munawaroh et al., 2019). Hal tersebut sejalan dengan penelitian di RSUD Kota Madiun pada bulan Januari-Februari 2015 pada pasien rawat inap dengan DHF, dimana sebanyak 7 pasien tidak diberikan antiemetik untuk mengurangi keluhan mual dan muntah yang dialami. Dampak dari tidak lengkapnya pengobatan ini adalah pasien mengalami durasi rawat inap lebih lama dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan antiemetik (Wijayanti, 2017).

### 3.3.2.7. *No indication for drug (C1.2)*

Domain masalah obat ketujuh adalah C1.2 *no indication for drug*, dari hasil analisis DRPs sebanyak 3 pasien yang mendapatkan obat golongan mukolitik yaitu ambroksol. Pemberian ambroksol tanpa indikasi tidak tepat diberikan pada pasien DHF karena terapi simptomatis diberikan untuk mengatasi keluhan atau gejala sesuai kondisi pasien. Pemberian tanpa indikasi ini dapat meningkatkan biaya pengobatan (Andriani et al., 2014).

### 3.3.2.8. *Dose timing instructions wrong, unclear or missing (C3.5)*

Domain masalah obat kedelapan adalah C3.5 *dose timing instructions wrong, unclear or missing*. Hasil analisis DRPs sebanyak 1 pasien yang diberikan ARV dengan petunjuk dosis yang tidak jelas atau hilang. Luaran klinis menunjukkan pasien tidak membaik dengan nilai hematokrit yang rendah. Pada pasien HIV, selain terjadi penurunan jumlah limfosit CD4-T, juga ditemukan penurunan kadar leukosit, trombosit, eritrosit, serta penurunan hematokrit sekitar 15–20% (Pamela et al., 2022).

## **3.4. Evaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali**

Evaluasi terhadap rasionalitas pengobatan menunjukkan tidak adanya hubungan antara rasionalitas pengobatan dengan luaran klinis pasien DHF dengan komplikasi serta komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali, dengan *p value* 0,335 (Tabel 4). Hasil ini sejalan dengan penelitian pada pasien rawat inap DHF di RSUP Dr. M Djamil Padang tahun 2021, yang juga menunjukkan tidak adanya hubungan antara kejadian DRPs dengan luaran klinis (*p value*>0,05). Namun, hasil tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Making et al (2022) pada pasien DHF yang menjalani rawat inap di RSUD dr. T.C Hillers Kabupaten Sikka, Provinsi NTT tahun 2020, yang melaporkan adanya hubungan antara kesesuaian terapi dengan luaran klinis pasien (*p value* 0,002). Kesembuhan pasien DHF tidak hanya ditentukan oleh rasionalitas pemberian obat, tetapi juga dapat dipengaruhi oleh faktor pasien maupun faktor eksternal lainnya.

**Tabel 4.** Hasil evaluasi rasionalitas pengobatan pasien DHF dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali (n total= 115).

|                                |                   | Luaran klinis |               | Total      | p-value |
|--------------------------------|-------------------|---------------|---------------|------------|---------|
|                                |                   | Membaik       | Tidak Membaik |            |         |
| <b>Rasionalitas pengobatan</b> | <b>Tidak DRPs</b> | 55            | 22            | 77         | 0,335   |
|                                | <b>DRPs</b>       | 23            | 15            | 38         |         |
|                                | <b>Total</b>      | <b>78</b>     | <b>37</b>     | <b>115</b> |         |

### 3.4.1. Faktor pasien

#### 3.4.1.1. Derajat keparahan komplikasi

Derajat keparahan komplikasi merupakan salah satu faktor dari kesembuhan pasien DHF. Syok terjadi ketika adanya kebocoran plasma yang tidak diatasi secara adekuat. Pada pasien DHF yang mengalami *Dengue Shock Syndrome* (DSS) berkaitan dengan lama sembuhnya pasien, dimana ketika pasien mengalami syok menyebabkan perpanjangan lama rawat inap karena membutuhkan waktu pemulihan yang lebih lama dibandingkan pasien tanpa syok (Khalil et al., 2014). Berdasarkan penelitian Widyakusuma & Utama (2017) pada pasien DHF rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar, durasi perawatan pasien DHF dengan syok yaitu minimal 3 hari dan maksimal 16 hari.

#### 3.4.1.2. Komorbiditas

Komorbiditas atau komorbiditas merupakan faktor yang berpengaruh terhadap tingkat kesembuhan pasien DHF. Berdasarkan penelitian Hikmawati & Patima (2018) pada pasien DHF rawat inap di RS Prof. Dr. Margono Soekardjo pada tahun 2016, menunjukkan hasil bahwa terdapat hubungan positif antara komorbiditas dengan durasi rawat inap. Semakin banyak komorbiditas maka semakin lama durasi perawatan pasien di rumah sakit sehingga menyebabkan imunitas menurun akibat adanya penyakit yang berbeda secara bersamaan dan dibutuhkan penanganan yang akan memperpanjang lama rawat inap serta memperlama waktu kesembuhan pasien (Hikmawati & Patima, 2018).

### 3.4.2. Faktor eksternal

#### 3.4.2.1. Terapi cairan

Terapi suportif dengan pemberian cairan merupakan terapi utama dalam DHF, yang berfungsi menggantikan kehilangan cairan akibat kebocoran plasma. Terapi cairan dibedakan menjadi dua yaitu cairan kristaloid dan koloid (Guzman, M.G., et al., 2016). Cairan kristaloid merupakan larutan yang terdiri atas garam mineral serta molekul-molekul kecil lain yang dapat larut dalam air. Sebagian besar larutan kristaloid secara komersial bersifat isotonik terhadap plasma manusia. Cairan ini mendekati konsentrasi berbagai zat terlarut yang ditemukan dalam plasma dan tidak memberikan efek osmotik. Cairan kristaloid berperan dalam meningkatkan volume intravaskular tanpa memengaruhi keseimbangan ion maupun menimbulkan perpindahan cairan yang berarti antara ruang intraseluler, intravaskular, dan interstisial (Epstein & Waseem, 2019), sedangkan cairan koloid dapat meningkatkan kekentalan darah untuk memperbaiki maldistribusi aliran mikrovaskular dan menarik perfusi kapiler sehingga stabilitas

hemodinamik dan suplai oksigen memadai ke jaringan (He et al., 2018). Keberhasilan terapi cairan pada DHF sangat bergantung pada pemberian cairan yang tepat serta terpenuhinya kebutuhan cairan pasien. Dengan pemberian cairan secara tepat maka dapat mencegah terjadinya komplikasi dari kelebihan dan kekurangan cairan sehingga mempercepat kesembuhan pasien DHF (Ardlianti et al., 2022; Dhochak & Lodha, 2017; Seneviratne et al., 2018).

#### 3.4.2.2. Suplementasi vitamin

Pemberian suplementasi vitamin dapat membantu kesembuhan pasien. Pemberian suplementasi vitamin sebagai terapi tambahan dapat menurunkan berkembangnya infeksi *dengue* menjadi penyakit infeksi yang lebih berat. Vitamin D berperan penting dalam sistem imunitas tubuh, dimana vitamin D3 mengurangi jumlah sel yang terinfeksi dan respons proinflamasi yang ada pada *dengue* berat. Vitamin D telah terbukti meningkatkan kekebalan bawaan dan adaptif melalui sejumlah mekanisme, seperti aktivasi sel-T dan diferensiasi monosit. Penggunaan vitamin D3 secara signifikan mengurangi jumlah sel yang terinfeksi virus *dengue*, terutama pada sel monositik, dan mengurangi pembentukan sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , interleukin-6 [IL-6], IL-12p70, dan IL-1b) sehingga menurunkan keparahan penyakit infeksi *dengue* (Ahmed et al., 2014; Dissanayake et al., 2021).

Vitamin B kompleks memiliki peran dalam meningkatkan parameter hematologi yang berhubungan dengan pemulihan trombosit. Kekurangan vitamin B kompleks dikaitkan dengan trombositopenia selain anemia dan leukopenia pada pasien DHF (Sagar et al., 2022). Kekurangan vitamin ini dapat memperpanjang durasi perawatan di rumah sakit dan memperpanjang waktu pemulihan trombosit (Jain et al., 2022).

Sistem imun dikaitkan dengan imunomodulator, pemberian vitamin C dapat meningkatkan sistem imun (Alquraisi, R.H.A., Oktariani, P., Listina, O., 2021). Vitamin C bertindak sebagai antioksidan yang mampu menetralkan *Reactive Oxygen Species (ROS)*, sehingga dapat melindungi biomolekul seperti protein, lipid, dan nukleotida dari kerusakan serta gangguan fungsi akibat stres oksidatif (Fatimah & Gozali, 2021). Suatu penelitian membandingkan pasien DHF yang diberikan vitamin C dengan yang tidak diberikan vitamin C, hasil menunjukkan bahwa pada pasien yang mendapat terapi vitamin C 39% dirawat di rumah sakit kurang dari 5 hari sedangkan pada pasien yang tidak menerima vitamin C hanya 3% (Ahmed et al., 2014).

Vitamin K adalah vitamin yang digunakan dalam mengatur dan mengobati perdarahan akibat gangguan pembekuan darah (Imbrescia & Moszczyński, 2023). Vitamin K berperan dalam penghentian pada perdarahan ketika terjadi kebocoran plasma pada pasien DHF. Berdasarkan farmakokinetik vitamin K, penghentian perdarahan dalam waktu 24 jam dengan pemberian vitamin K tanpa kekambuhan dianggap sebagai bukti klinis khasiat vitamin K (Srigade, 2017).

#### 4. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasionalitas pengobatan tidak berhubungan dengan luaran klinis pasien *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) dengan komplikasi dan komorbiditas di Rumah Sakit “X” Provinsi Bali. Terapi obat tetap memiliki peran penting sebagai penatalaksanaan simptomatis untuk menunjang tercapainya luaran klinis. Oleh karena itu, pemberian terapi obat pada pasien DHF harus dilakukan dengan mempertimbangkan komplikasi dan komorbiditas yang dialami serta kesesuaian dengan pedoman terapi DHF.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar atas dukungan pendanaan penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi tahun 2023 dengan nomor kontrak 1516.20/E.003/FF-UNMAS/XII/2023.

#### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak memiliki konflik kepentingan terkait dengan naskah ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, A. H. (2017). *Evaluasi Penggunaan Obat Untuk Terapi Demam Berdarah Dengue Pada Pasien Anak di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri Tahun 2016*.
- Ahmed, S., Finkelstein, J. L., Stewart, A. M., Kenneth, J., Polhemus, M. E., Endy, T. P., Cardenas, W., & Mehta, S. (2014). Review article: Micronutrients and dengue. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *91*(5), 1049–1056. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0142>.
- Alquraisi, R.H.A., Oktariani, P., Listina, O. (2021). A Literature Review: Aktivitas Imunomodulator Vitamin C. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, *4*(1), 30. <https://doi.org/10.35799/pmj.4.1.2021.34522>.
- Andriani, N. W. E., Tjitroantoso, H., & Paulina V Y Yamlean. (2014). Kajian Penatalaksanaan Terapi Pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD) pada Penderita Anak yang Menjalani Perawatan di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Tahun 2013. *Pharmakon*, *3*(2), 57–61.
- Andriati, R., & Trisutrisno, D. (2021). Pengaruh Resusitasi cairan Terhadap Status Hemodinamik Mean Arterial Pressure (MAP) pada Pasien Syok Hipovolemik di IGD RSUD Balaraja. *Medical Surgical Concerns*, *1*(1), 1–13.
- Ardlianti, R., Bagas, W., & Rachim, W. (2022). Hubungan Nilai Hematokrit dan Kecepatan Tetes Cairan Parenteral Pasien DBD Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Januari s.d. Desember Tahun 2019. *Jurnal Ilmiah Sultan Agung*, 364–374.
- Birman, Y., Setiawan, P., & Hansah, R. B. (2022). Profil Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr M. Djamil Padang Tahun 2020-2022. *Nusantara Hasana Journal*, *2*(8), 42–54.
- Dhochak, N., & Lodha, R. (2017). Dengue in children: Issues in critical care settings. *Journal of Pediatric Critical Care*, *4*(3), 44. <https://doi.org/10.21304/2017.0403.00193>.
- DIH. (2021). *Adult Drug Information Handbook* (30th editi). Lexi-Comp Incorporated.
- Dissanayake, S., Tennekoon, S., Gaffoor, S., & Liyanage, G. (2021). Vitamin D Deficiency in Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome among Sri Lankan Children: A Case-Control Study. *Journal of Tropical Medicine*, 1–5.

- <https://doi.org/10.1155/2021/4173303>.
- Dwipoerwantoro, P. G., & Yulman, A. R. (2019). Pemberian Proton Pump Inhibitor Dibandingkan dengan Antagonis Reseptor-H2 pada Anak dengan Penyakit Refluks Gastrointestinal. *Sari Pediatri*, 20(6), 382. <https://doi.org/10.14238/sp20.6.2019.382-91>.
- Epstein, E., & Waseem, M. (2019). Crystalloid Fluids. In *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511733253.002>.
- Faldy, R., Kaunang, W. P. J., & Pandelaki, A. J. (2015). Pemetaan Kasus Demam Berdarah Dengue Di Kabupaten Minahasa Utara. *Jurnal Kedokteran Komunitas Dan Tropik*, 3(2), 73–81.
- Fatimah, D. S., & Gozali, D. (2021). Review Artikel: Peran Zink, Vitamin C dan D Dalam Meningkatkan Imunitas Tubuh. *Farmaka*, 19(3), 40–47.
- Ghosh, U. K., Sultana, A., Ghosh, N. K., Iman, K., Khanam, M., & Baidya, M. (2021). Pattern of Co-infection with Dengue Fever: An Observational Study. *Bangladesh Journal of Child Health*, 44(3), 157–160. <https://doi.org/10.3329/bjch.v44i3.52709>.
- Guignard, B., Bonnabry, P., Perrier, A., Dayer, P., Desmeules, J., & Samer, C. F. (2015). Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 399–406. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.012>.
- Guzman, M.G., Fuentes, O., Martinez, E., & Perez, A. B. (2016). Dengue. *International Encyclopedia of Public Health*, 2, 233–257. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803678-5.00103-X>.
- Guzman, M.G., Gubler, D. J., Izquierdo, A., Martinez, E., & Halstead, S. B. (2016). Dengue infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1–26. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>.
- Hailu, B. Y., Berhe, D. F., Gudina, E. K., Gidey, K., & Getachew, M. (2020). Drug related problems in admitted geriatric patients: The impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatrics*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1413-7>.
- He, H., Liu, D., & Ince, C. (2018). Colloids and the microcirculation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5), 1–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002620>.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K., & Annisa, N. (2016). Potensi interaksi obat-obat pada resep polifarmasi: studi retrospektif pada salah satu Apotek di Kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5(4), 288–292. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.4.288>.
- Hikmawati, I., & Patima, S. (2018). Cross Sectional Study: the Relationship Between Comorbidities and Hematocrit with the Hospitalization of Patients of Dengue Hemorrhagic Fever ( DHF ). *Advanced Science Letters*, 3398–3402.
- Imbrescia, K., & Moszczyński, Z. (2023). *Vitamin K*. StatPearls Publishing LLC.
- Jain, M., Rijhwani, P., Kalia, A., Choudhary, S., Paliwal, H. P., Mittal, C., & Garg, S. (2022). Correlation of Vitamin B12 Levels with Degree of Thrombocytopenia in Dengue Patients. *Journal of Mahatma Gandhi University of Medical Sciences and Technology*, 7(1), 1–3. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10057-0190>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue di Indonesia* (Vol. 5).
- Kementerian Kesehatan RI. (2021). Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020. In *Kementerian Kesehatan RI* (Vol. 48, Issue 1). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://doi.org/10.1524/itit.2006.48.1.6>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2022). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khalil, M. A. M., Tan, J., Khalil, M. A. U., Awan, S., & Rangasami, M. (2014). Predictors of hospital stay and mortality in dengue virus infection-experience from Aga Khan

- University Hospital Pakistan. *BMC Research Notes*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-473>.
- Kularatne, S. A. M., Weerakoon, K. G. A. D., Munasinghe, R., Ralapanawa, U. K., & Pathirage, M. (2015). Trends of fluid requirement in dengue fever and dengue haemorrhagic fever: A single centre experience in Sri Lanka. *BMC Research Notes*, 8(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1085-0>.
- Kurniawan, M., Juffrie, M., & Rianto, B. U. D. R. (2015). Hubungan Tanda dan Gejala Klinis terhadap Kejadian Syok pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RS PKU Muhammadiyah Gamping Daerah Istimewa Yogyakarta. *Jurnal Mutiara Medika*, 15(1), 1–6.
- Lestari, K. D., Sukmawati, M. D. D., Gayatri, A. A. A. Y., Utama, M. S., Somia, K. A., & Merati, K. T. P. (2018). Faktor risiko kejadian dengue shock syndrome pada pasien demam berdarah dengue di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015. *Medicina*, 49(3), 320–324. <https://doi.org/10.15562/medicina.v49i3.383>.
- Lovia, S., Sari, Y. O., Almasdy, D., & Amelin, F. (2019). Studi Kualitatif Pengetahuan Perawat tentang Adverse Drug Reaction (ADR) di Bangsal Rawat Inap Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinis*, 6(2), 95–103. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.2.95-103.2019>.
- Making, M. H., Yasin, N. M., & Sari, I. P. (2022). Hubungan Kesesuaian Terapi dengan Luaran Klinik Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD dr. TC. Hillers Kabupaten Sikka, Provinsi NTT. *Majalah Farmaseutik*, 18(3), 343. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v18i2.71969>.
- Martini, M., Efriana, S., Fajarini, R., Udiyono, A., Hestningsih, R., Mawarni, A., & Kustarini, I. (2020). Genotype Variants Of Dengue Virus On Dengue Hemorrhagic Fever (Dhf) Suspect: Cross Sectional Study In Health Facilities In Semarang City, Indonesia. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(8), 730–740.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2021). Tata laksana infeksi dengue anak dan remaja. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran*, 1–67.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Infeksi Dengue Pada Dewasa*.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2021). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis Pada Anak*. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Mikhael, K., Husada, D., & Lestari, P. (2022). Profile of Dengue Fever Complication in Infant at Tertiary Referral Hospital in East Java, Indonesia. *Biomolecular and Health Science Journal*, 5(1), 11–15. <https://doi.org/10.20473/bhsj.v5i1.34827>.
- Munawaroh, U., Nurmainah, & Untari, E. K. (2019). Gambaran Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Anak yang Menderita Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap RSUD Sultan Syarif Mohammad Alkadrie Pontianak Tahun 2017. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1), 1–15.
- Ningrum, D. M., Agus, D., & Permana, A. S. (2023). Kajian Pengobatan Dengue Haemorrhagic Fever (DHF) di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Mataram. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 4(1), 1–6.
- Nugraha, D. P., Setiadi, A. A. P., & Wibowo, Y. I. (2020). Correlation between geriatric ischemic stroke patient characteristic and drug related problems. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 11(1), 52–59. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol11.iss1.art8>.
- Pamela, D. D. A., Nurmala, I., & Ayu, R. S. (2022). Faktor Risiko Dan Pencegahan Anemia Pada Wanita Usia Subur Di Berbagai Negara. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 18(3), 161–170. <https://doi.org/10.19184/ikesma.v18i1.26510>.
- PDPI. (2020). *Pneumonia COVID-19: diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.

- Pranata, I. W. A., & Artini, I. G. A. (2017). Gambaran Pola Penatalaksanaan Demam Berdarah Dengue (DBD) Pada Anak Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Buleleng Tahun 2013. *E-Jurnal Medika*, 6(5), 21–27.
- Pratiwi, R., Yuniati, Y., & Buchori, M. (2021). Faktor-faktor yang Memengaruhi terjadinya Komplikasi pada Anak dengan Infeksi Dengue di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Sari Pediatri*, 23(4), 242. <https://doi.org/10.14238/sp23.4.2021.242-6>.
- Richards, J.B. & Wilcox, S.R. (2015). Diagnosis and Management of Shock In The Emergency. *Emergency Medicine Practice*, 16(3), 1–24.
- Risky, M. Z., Mukaddas, A., & Faustine, I. (2014). Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Anak demam Berdarag Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap RSUD Undata Palu Tahun 2011. *Online Jurnal of Natural Science*, 3(1), 99–107.
- Sagar, V., Kumar, M., Rawat, R., Kumar, P., Kumar, G., & Yadav, S. K. (2022). To determine the correlation of severity of thrombocytopenia, with vitamin B12 deficiency in patients of dengue fever. *International Journal of Health Sciences*, 6, 5579–5590. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.6379>.
- Sanjaya, D. A., Meriyani, H., Juanita, R. A., & Siada, N. B. (2022). Kajian Literatur: Profil Resistensi Salmonella typhi dan Pemilihan Antibiotik Pada Demam Tifoid. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 107–121. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.56656>.
- Seneviratne, H. M. T. W., Kumara, G. D. I., Ravirajah, K., Somaratne, K. M. K., & Mendis, D. (2018). Fluid management in patients with dengue hemorrhagic fever. *Asia Pac J Paediatr Child Health*, 1, 15–23.
- Setyaningrum, N. M. I. (2016). *Pola Pengobatan Demam Berdarah Dengue (DBD) di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Agustus 2015-Maret 2016*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Ngudi Waluyo.
- Srigade, V. (2017). Dengue hemorrhagic fever: Clinical efficacy of vitamin K. *Indian J Child Health*, 4(1), 53–56.
- Suhartaty, L., Pratiwi, L., & Purwanti, N. U. (2021). Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatrik Rawat Inap di RSUD Dr. Soedarso Pontianak. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 2(1), 1–7.
- Topete, D. C., & Cidlowski, J. A. (2015). One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *NeuroImmunoModulation*, 22, 20–32. <https://doi.org/10.1159/000362724>.
- Tuloli, T. S., & Moo, D. R. (2018). The rationality of antibiotics therapy toward children with typhoid fever at M.M. Dunda hospital. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(7), 185–188. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.25631>.
- Vimal, S., Vishwanathan, V., & Dharwadker, A. (2022). Dengue and Typhoid co-infection Study. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*, 11(2), 4542–4546. <https://doi.org/10.55522/jmpas.V11i2.2347>.
- Wardhani, H. S., Surdijati, S., & Hasmono, D. (2017). Studi Penggunaan Antiemetik pada Pasien Demam Tifoid Rawat Inap di RSUD Kabupaten Sidoarjo. *Journal of Pharmacy Science and Practice*, 4(1), 25–29.
- Widyakusuma, J., & Utama, D. (2017). Profil Anak Dengan Sindrom Syok Dengue Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari 2012-Desember 2013. *E-Jurnal Medika Udayana*, 5(12), 2012–2016.
- Wijayanti, A. N. (2017). Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Dalam Pengobatan Demam Berdarah Dengue Pada Pasien Anak Di Instalasi Rawat Inap Rsud Kota Madiun Periode Januari–Februari 2015. *Widya Warta*, 2, 196–208.

## **Analisis Efektivitas Biaya Terapi *Tiotropium Bromide* Dibandingkan dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di RSUD Tabanan**

*Cost Effectiveness Analysis of Tiotropium Bromide versus Salmeterol/Fluticasone Propionate for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients at Tabanan Hospital*

**Sagung Chandra Yowani<sup>1</sup>, Yyanasri Yyanasri<sup>1</sup>, Rasmaya Niruri<sup>2</sup> dan Rini Noviyani<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Jimbaran, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

\*Corresponding author: [rini.noviyani@unud.ac.id](mailto:rini.noviyani@unud.ac.id)

**Diterima:** 24 Oktober 2024; **Disetujui:** 4 Agustus 2025; **Dipublikasi:** 21 Agustus 2025

### **Abstrak**

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) merupakan penyakit progresif yang membutuhkan terapi jangka panjang dengan bronkodilator. Dua terapi yang banyak digunakan adalah golongan *long-acting muscarinic antagonists* (LAMA) yaitu *Tiotropium Bromide* (Spiriva®) dan kombinasi *long-acting*  $\beta_2$  agonist (LABA) dengan *inhaled corticosteroids* (ICS) yaitu *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Seretide®). Studi untuk menganalisis perbedaan efektivitas dan biaya antara kedua terapi tersebut perlu dilakukan. Tujuan dari studi ini adalah membandingkan nilai ICER *Tiotropium Bromide* dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Penelitian *cross-sectional* dengan teknik *purposive sampling* diterapkan dalam penelitian ini, dimana data kejadian rawat inap, peresapan salbutamol, dan biaya medis yang diperoleh dari catatan rekam medis pasien PPOK rawat jalan pada Januari 2022 – Desember 2023 di RSUD Tabanan, yang selanjutnya dianalisis menggunakan metode analisis efektivitas biaya untuk mendapatkan nilai ICER. Diperoleh 77 sampel yang mendapatkan terapi *Tiotropium Bromide* dan 107 sampel dengan terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Total biaya medis pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* adalah Rp919.925.338,00 dan pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah Rp372.639.863,00. Sementara itu, 8 dari 77 sampel pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* dan 4 dari 107 sampel pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* mengalami rawat inap, sedangkan 5 dari 77 sampel pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* dan 6 dari 107 sampel pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* diresepkan Salbutamol saat kunjungan rutin ke dokter. Berdasarkan data tersebut, diperoleh nilai ICER sebesar (-Rp16.096.631,6) untuk parameter kejadian rawat inap dan (-Rp18.871.912,9) untuk parameter peresapan Salbutamol. Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh kesimpulan bahwa *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah *cost-effective* dibandingkan dengan *Tiotropium Bromide*.

**Kata kunci:** Analisis Efektivitas Biaya (AEB); Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK); RSUD Tabanan; *Salmeterol/Fluticasone Propionate*; *Tiotropium Bromide*

### **Abstract**

*There are still differences in the effectiveness and cost of using bronchodilators of the long-acting muscarinic antagonists (LAMA) group, namely Tiotropium Bromide (Spiriva®) and the combination of long-acting  $\beta$ 2 agonists (LABA) with inhaled corticosteroids (ICS), namely Salmeterol/Fluticasone Propionate (Seretide®) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), so studies that analyse the cost effectiveness of the two bronchodilator groups need to be carried out. This study aimed to compare the ICER value of Tiotropium Bromide with Salmeterol/Fluticasone Propionate. Cross-sectional research with a purposive sampling technique was applied in this study, where data on hospitalization incidents, salbutamol prescriptions, and medical costs were obtained from medical records of outpatient COPD patients in January 2022 - December 2023 at Tabanan Regional Hospital, which were then analyzed using the cost-effectiveness analysis method to obtain the ICER value. 77 samples received Tiotropium Bromide therapy, and 107 samples with Salmeterol/Fluticasone Propionate therapy. The total medical cost in the Tiotropium Bromide therapy group was IDR919,925,338.00, and in the Salmeterol/Fluticasone Propionate therapy group was IDR372,639,863.00. Meanwhile, 8 out of 77 samples in the Tiotropium Bromide therapy group and 4 out of 107 samples in the Salmeterol/Fluticasone Propionate therapy group experienced hospitalisation. In comparison, 5 out of 77 samples in the Tiotropium Bromide therapy group and 6 out of 107 samples in the Salmeterol/Fluticasone Propionate therapy group were prescribed Salbutamol during routine visits to the doctor. Based on these data, the ICER value was obtained as (-IDR16,096,631.6) for the hospitalisation incidence parameter and (-IDR18,871,912.9) for the Salbutamol prescription parameter. Based on the study results, it was concluded that Salmeterol/Fluticasone Propionate is cost-effective compared to Tiotropium Bromide.*

**Keywords:** *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Cost Effectiveness Analysis (CEA) Salmeterol/Fluticasone Propionate; Tabanan Hospital; Tiotropium Bromide*

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) adalah penyakit tidak menular yang ditandai dengan adanya radang pada saluran pernapasan kronik, penurunan fungsi paru serta penurunan kualitas hidup yang progresif (PDPI, 2023). Lebih dari tiga juta orang meninggal dunia akibat PPOK pada tahun 2012, yang menyumbang 6% dari seluruh kasus kematian akibat penyakit di dunia (GOLD, 2018). PPOK juga telah menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat Indonesia dengan prevalensi 3,7% atau sekitar 9,2 juta jiwa, yang mana 3,5% angka kejadiannya berada di Provinsi Bali (Balitbangkes, 2013; Kementerian Kesehatan RI, 2008).

Salah satu terapi penting untuk PPOK adalah penggunaan obat-obatan bronkodilator (Chrisholm-Burns *et al.*, 2016). Bronkodilator dapat berupa *short-acting* dan *long-acting*, yang masing-masing berasal dari golongan agonis  $\beta$ 2 dan antikolinergik. Golongan agonis  $\beta$ 2 terdiri dari *short-acting  $\beta$ 2 agonist* (SABA) serta *long-acting  $\beta$ 2 agonist* (LABA) dan golongan antikolinergik terdiri dari *short-acting muscarinic antagonists* (SAMA) serta *long-acting muscarinic antagonists* (LAMA). Masing-masing bronkodilator tersebut dapat digunakan dalam bentuk tunggal serta kombinasi antara dua golongan bronkodilator yang berbeda atau kombinasi dengan *inhaled corticosteroids* (ICS). Menurut panduan terapi PPOK oleh *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) pada tahun 2018 dan Persatuan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2023, terapi lini pertama untuk pasien PPOK rawat jalan adalah terapi dengan *long-acting bronchodilator* (LAMA atau LABA).

Obat-obatan golongan LAMA menjadi pilihan utama karena dapat meningkatkan Volume Ekspirasi Paksa Satu Detik Pertama (VEP1) dengan efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat-obatan golongan LABA (Koarai *et al.*, 2020). Selain itu, LABA dalam bentuk tunggal kurang efektif, sehingga penggunaan LABA umumnya dikombinasikan dengan ICS (Calverley *et al.*, 2007). Penambahan ICS ke dalam LABA terbukti mampu memberikan manfaat yang baik untuk mencegah kejadian yang dapat memperburuk fungsi paru serta dapat mengurangi kemungkinan rawat inap dengan angka kematian yang lebih rendah dibandingkan LABA tunggal (Szafranski *et al.*, 2003; Tang *et al.*, 2019; Vora *et al.*, 2021). Namun, penambahan ICS ke dalam LABA tidak selalu memberikan efek yang lebih baik karena dapat menyebabkan terjadinya pneumonia lebih sering pada pasien dengan penggunaan LABA+ICS (Anzueto *et al.*, 2009). Adanya berbagai penelitian dengan hasil yang berbeda-beda, maka studi ini ingin membandingkan efektivitas dari penggunaan LAMA dengan LABA+ICS. Kedua jenis golongan obat tersebut sampai saat ini masih menjadi terapi andalan untuk pasien PPOK rawat jalan di rumah sakit, salah satunya di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Tabanan.

Berdasarkan studi pendahuluan di RSUD Tabanan, obat golongan LAMA yang digunakan dalam bentuk tunggal adalah *Tiotropium Bromide* (Spiriva®) dan obat kombinasi golongan LABA+ICS yang digunakan adalah *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Seretide®). Evaluasi efektivitas *Tiotropium Bromide* dan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* pada pasien PPOK rawat jalan dapat menggunakan dua parameter, yaitu adanya kejadian rawat inap karena PPOK serta persepan Salbutamol saat kunjungan rutin ke dokter. Perubahan cara perawatan dari rawat jalan menjadi rawat inap tentunya menunjukkan bahwa pasien mengalami keluhan yang lebih berat dibandingkan dengan kunjungan sebelumnya dan dengan kata lain yaitu terapi pada kunjungan sebelumnya belum maksimal. Sementara itu, Salbutamol yang merupakan lini pertama untuk pasien PPOK dengan peningkatan gejala atau keparahan penyakit dapat menjadi parameter efektivitas terapi karena meresepkan Salbutamol pada saat kunjungan rutin ke dokter menunjukkan bahwa pengobatan dengan bronkodilator sebelumnya tidak berhasil.

Selain perbedaan efektivitas, kedua obat tersebut juga memiliki biaya yang berbeda. LAMA yang merupakan obat tunggal memiliki harga yang lebih mahal daripada obat kombinasi LABA+ICS (Schwinghammer *et al.*, 2021). Oleh karena itu, biaya medis dari kedua rejimen terapi tersebut perlu dibandingkan terhadap efektivitas terapinya melalui analisis efektivitas biaya.

Penelitian mengenai analisis efektivitas bronkodilator pada pasien PPOK telah banyak dilakukan, misalnya studi di Yogyakarta oleh Sari dkk. (2021) yang mengevaluasi efektivitas terapi menggunakan kuesioner *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test* (CAT) untuk memahami pola pengobatan, namun tanpa mempertimbangkan aspek biaya. Selanjutnya, penelitian serupa di Jakarta oleh Veryanti dan Budiman (2021) menilai efektivitas obat berdasarkan parameter arus puncak ekspirasi (APE) yang juga tanpa mengintegrasikan analisis biaya. Sementara itu, Veryanti dan Wulandari (2020) telah menganalisis efektivitas biaya antara bronkodilator tunggal dan kombinasi bronkodilator-kortikosteroid pada pasien PPOK dengan mengukur nilai PaO<sub>2</sub> dan PaCO<sub>2</sub> serta memperhitungkan total biaya (medis langsung dan tidak langsung). Berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya, studi ini

menawarkan kebaruan melalui beberapa aspek. Pertama, penelitian ini dilakukan di konteks geografis Bali yang memiliki karakteristik populasi dan praktik klinis yang berbeda. Kedua, efektivitas pengobatan diukur menggunakan parameter jumlah kejadian rawat inap dan jumlah persepan Salbutamol, sehingga memberikan perspektif yang berbeda dalam menilai luaran klinis. Selain itu, masih sedikit studi evaluasi ekonomi yang menggunakan data *real-world* dan rekam medis pasien rawat jalan. Lebih lanjut, penelitian ini mengadopsi perspektif rumah sakit, sehingga fokus analisis biaya terbatas pada biaya medis langsung menggunakan parameter efektivitas berbasis *outcome* klinis langsung dari rawat inap dan persepan tambahan untuk pasien. Dengan demikian, penelitian ini menjadi penting untuk menganalisis efektivitas biaya *Tiotropium Bromide* dibandingkan dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* pada pasien PPOK rawat jalan di RSUD Tabanan selama periode Januari 2022 – Desember 2023.

## 2. BAHAN DAN METODE

Penelitian retrospektif dengan desain *cross-sectional* ini dilakukan di RSUD Tabanan menggunakan data rekam medis pasien pada Januari 2022 – Desember 2023. Persetujuan etik penelitian diperoleh dari komite etik RSUD Tabanan dengan Nomor 445/031/TIMKORDIK/RSUD/2024.

Populasi terjangkau untuk penelitian ini adalah pasien PPOK rawat jalan usia  $\geq 18$  tahun yang memperoleh terapi *Tiotropium Bromide* (Spiriva Respimat®) atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Seretide Diskus®) dalam kurun waktu Januari 2022 – Desember 2023 di RSUD Tabanan. Teknik *purposive sampling* telah diterapkan untuk mengambil rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu:

- a. Pasien rawat jalan yang telah ditegakkan diagnosis utamanya merupakan PPOK selama kurun waktu Januari – Desember 2022;
- b. Pasien hanya diterapi menggunakan satu jenis bronkodilator, yaitu *Tiotropium Bromide* (Spiriva Respimat®) atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Seretide Diskus®);
- c. Pasien menggunakan fasilitas Jaminan Kesehatan Nasional (JKN); dan kriteria eksklusi penelitian ini yaitu:
  - a. Pasien meninggal dalam kurun waktu penelitian;
  - b. Pasien dengan catatan rekam medis yang tidak lengkap;
  - c. Pasien dengan catatan rekam medis yang tidak dapat ditelusuri riwayatnya;
  - d. Pasien dengan catatan rekam medis yang tidak dapat terbaca dengan jelas; dan
  - e. Pasien yang memiliki komorbid asma.

Uji *Chi-Square* dilakukan untuk mengetahui perbedaan parameter efektivitas, yaitu jumlah pasien rawat inap dan jumlah pasien yang diresepkan Salbutamol saat kunjungan rutin ke dokter. Uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk menganalisis perbedaan biaya medis langsung dari kedua kelompok terapi. Analisis biaya dilakukan menggunakan perspektif rumah sakit dan biaya medis langsung dalam penelitian ini meliputi biaya farmasi (biaya obat dan alat medis), biaya pemeriksaan oleh dokter dan biaya pemeriksaan penunjang [*photo thorax Antero Posterior* (AP)/*Postero Anterior* (PA) dan *spirometry*]. Data biaya yang dihitung dan dianalisis merupakan biaya rill yang diperoleh dari rekam medis pasien.

Selanjutnya, nilai *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) diperoleh dengan membandingkan selisih biaya medis dan selisih efektivitas antara terapi *Tiotropium Bromide* dan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Nilai ICER menunjukkan biaya yang harus ditambah untuk memperoleh terapi yang *cost-effective*. Nilai ICER diperoleh dengan perhitungan menggunakan Persamaan 1 (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya Tiotropium Bromide} - \text{Biaya Salmeterol/Fluticasone Propionate}}{\text{Efektivitas Tiotropium Bromide} - \text{Efektivitas Salmeterol/Fluticasone Propionate}}$$

**Persamaan 1.** Perhitungan nilai ICER antara terapi *Tiotropium Bromide* dan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*.

Dalam perhitungan *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), biaya yang diperhitungkan adalah total biaya medis langsung yang dikeluarkan untuk setiap pasien selama periode penelitian. Sementara itu, efektivitas terapi dalam penelitian ini dinilai dari dua parameter utama, yaitu jumlah kejadian rawat inap yang dialami pasien dan jumlah persepan Salbutamol saat kunjungan rutin ke dokter. Oleh karena terdapat dua parameter efektivitas yang berbeda, maka akan diperoleh dua nilai ICER yang terpisah, masing-masing merepresentasikan efektivitas terapi dalam mengurangi rawat inap dan dalam mengurangi kebutuhan Salbutamol.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

PPOK ialah penyakit tidak menular yang dicirikan dengan adanya peradangan saluran pernapasan kronik, penurunan fungsi paru serta penurunan kualitas hidup yang progresif (PDPI, 2023). Pada penelitian ini, diperoleh populasi sebanyak 321, yaitu pasien PPOK rawat jalan yang diterapi dengan *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dalam kurun waktu Januari - Desember 2022 di RSUD Tabanan. Dari 321 pasien tersebut, sebanyak 144 pasien dikeluarkan dari penelitian karena sebanyak 8 pasien meninggal dalam kurun waktu penelitian, sebanyak 25 pasien menerima terapi bronkodilator selain *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (*Budesonide/Formoterol Fumarate*, *Fenoterol Hydrobromide* dan *Ipratropium Bromide/Salbutamol*), sebanyak 34 pasien dengan catatan rekam medis yang tidak lengkap, sebanyak 69 pasien dengan catatan rekam medis yang tidak dapat ditelusuri karena tidak tersedia di ruang rekam medis, dan sebanyak 8 pasien memiliki komorbid asma. Pasien PPOK yang memiliki komorbid asma tidak dimasukkan ke dalam penelitian terutama karena *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dapat diberikan kepada pasien PPOK dan juga asma, sehingga berpotensi menyebabkan bias pada hasil penelitian. Selanjutnya tersisa 177 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi, dimana dari 177 sampel tersebut, sebanyak 74 pasien mendapatkan terapi *Tiotropium Bromide* (Spiriva Respimat®) dan 103 pasien mendapatkan terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Seretide Diskus®).

Karakteristik dari seluruh pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini dapat dilihat dari jenis kelamin, usia, pekerjaan, domisili, status JKN, dan jumlah kunjungan pasien (Tabel 1). Berdasarkan Tabel 1, dapat diketahui bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita PPOK dibandingkan jenis kelamin perempuan, yaitu sebanyak 76,27%. Hal tersebut sejalan

dengan penelitian Varmaghani *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa prevalensi kejadian PPOK secara global lebih besar pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Hal itu dikaitkan dengan faktor risiko utama penyebab PPOK, yaitu kebiasaan merokok yang lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan (Jafari *et al.*, 2021). Selain itu, penderita PPOK meningkat seiring bertambahnya usia. Hal itu terlihat dalam penelitian ini, dimana sampel didominasi oleh pasien lansia (92,09%). Hal itu juga menunjukkan bahwa karakteristik usia pasien pada penelitian ini tidak homogen. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa lebih banyak pasien dengan status tidak bekerja karena pasien didominasi oleh lansia yang sudah tidak produktif. Hal itu karena pada usia lanjut, pasien dapat mengalami penurunan kekuatan pada otot paru dan daya tahan sistem kardiorespirasi (PDPI, 2023).

**Tabel 1.** Karakteristik Pasien PPOK rawat jalan yang menerima terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* selama Periode Januari 2022 - Desember 2022 di RSUD Tabanan. *Keterangan:* Jumlah pasien (N) dan \*Satu pasien dapat menjadi sampel lebih dari satu kali selama rentang penelitian (Januari 2022 – Desember 2023).

| Karakteristik              | <i>Tiotropium Bromide</i><br>(N=74) | <i>Salmeterol/Fluticasone Propionate</i><br>(N=103) | Total Pasien N (%) |
|----------------------------|-------------------------------------|---|--------------------|
| <b>Jenis Kelamin</b>       |                                     |   |                    |
| Perempuan                  | 22                                  | 20  | 42 (23,73)         |
| Laki-laki                  | 52                                  | 83  | 135 (76,27)        |
| <b>Usia (tahun)</b>        |                                     |   |                    |
| Dewasa (18-59)             | 2                                   | 12  | 14 (7,91)          |
| Lansia ( $\geq 60$ )       | 72                                  | 91  | 163 (92,09)        |
| <b>Pekerjaan</b>           |                                     |   |                    |
| Tidak Bekerja              | 48                                  | 74  | 122 (68,93)        |
| Petani                     | 17                                  | 21  | 38 (21,47)         |
| Swasta                     | 4                                   | 6   | 10 (5,65)          |
| Pensiunan PNS              | 2                                   | 0   | 2 (1,13)           |
| Pemangku                   | 1                                   | 0   | 1 (0,56)           |
| Ibu Rumah Tangga           | 1                                   | 0   | 1 (0,56)           |
| Tidak Diketahui            | 1                                   | 2   | 3 (1,70)           |
| <b>Domisili</b>            |                                     |   |                    |
| Tabanan                    | 73                                  | 99  | 172 (97,18)        |
| Badung                     | 1                                   | 3   | 4 (2,26)           |
| Jembrana                   | 0                                   | 1   | 1 (0,56)           |
| <b>Status JKN</b>          |                                     |   |                    |
| PBI                        | 19                                  | 27  | 46 (25,99)         |
| Non PBI                    | 55                                  | 76  | 131 (74,01)        |
| <b>Jumlah Kunjungan*</b>   |                                     |   |                    |
| Sangat Jarang (1-6 kali)   | 12                                  | 53  | 65 (35,33)         |
| Jarang (7-12 kali)         | 16                                  | 16  | 32 (17,39)         |
| Sering (13-18 kali)        | 17                                  | 18  | 35 (19,02)         |
| Sangat Sering (19-24 kali) | 32                                  | 20  | 52 (28,26)         |

Selanjutnya dapat diketahui bahwa pasien didominasi oleh pengguna JKN non PBI (74,01%) dan berdomisili di Tabanan (97,18%). JKN adalah salah satu upaya pemerintah untuk

mengimplementasikan *universal health coverage*, yaitu penyediaan pelayanan kesehatan standar bagi semua orang. Pemerintah Republik Indonesia dalam hal ini telah berupaya untuk memberikan pelayanan kesehatan standar secara merata, dimana pasien yang tidak mampu, maka iuran JKN dibayarkan oleh pemerintah, sedangkan pasien yang mampu, iuran JKN dibayar oleh pasien secara mandiri. Sementara itu, banyaknya pasien yang berasal dari Tabanan dapat terjadi karena pasien JKN diberikan rujukan ke rumah sakit terdekat yang memadai jika kondisi pasien tidak dapat ditangani di fasilitas kesehatan tingkat pertama. Oleh karena itu, pasien yang alamat domisilinya di Tabanan dan membutuhkan pelayanan kesehatan tingkat lanjut akan dirujuk ke RSUD Tabanan sebagai rumah sakit umum daerah yang mudah diakses pasien dan juga merupakan rumah sakit tipe B yang memiliki pelayanan kesehatan memadai untuk pasien PPOK. Sementara pasien yang alamat domisilinya bukan di Tabanan juga dapat dirujuk ke RSUD Tabanan jika fasilitas kesehatan tingkat pertamanya memiliki sistem rujukan ke rumah sakit tersebut dan sudah disetujui oleh pihak pemberi rujukan dan pasien.

Berdasarkan pengamatan rekam medis pasien selama dua tahun (Januari 2022 – Desember 2023), terdapat variasi jumlah kunjungan pasien. Pada kelompok pasien yang diberikan terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate*, terdapat lebih banyak pasien yang sangat jarang melakukan kunjungan rawat jalan ke dokter (53 pasien) daripada kelompok pasien yang mendapatkan terapi *Tiotropium Bromide* (12 pasien), tetapi pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* lebih banyak pasien yang sangat sering melakukan kunjungan rawat jalan ke dokter (32 pasien) daripada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (20 pasien). Hal tersebut dapat dikaitkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Balamurugan *et al.* (2022) yang menyebutkan bahwa terapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* selama 3 bulan (3 kali kunjungan secara rutin) saja sudah dapat meningkatkan fungsi paru pasien, sehingga bisa saja pasien berhenti melakukan pengobatan setelah merasa kondisinya membaik dan mengakibatkan pasien sangat jarang melakukan kunjungan rutin ke dokter. Selain itu, pasien yang diterapi dengan *Tiotropium Bromide* memiliki kemungkinan yang lebih rendah untuk menghentikan terapi dan peluang lebih tinggi untuk patuh dalam terapi dibandingkan dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* karena biaya yang harus dikeluarkan jika pasien tidak patuh menjadi lebih besar pada pasien yang diterapi dengan *Tiotropium Bromide* dibandingkan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Halpern *et al.*, 2011). Rendahnya jumlah kunjungan pasien tersebut juga dapat terjadi karena adanya penggantian bronkodilator yang diresepkan kepada pasien, ketidakteraturan kunjungan rawat jalan pasien, pasien baru memperoleh terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* pada akhir tahun 2022, pasien diresepkan Salbutamol, pasien mengalami rawat inap, atau karena pasien putus kunjungan rawat jalan.

Dalam penelitian ini, walaupun pasien yang menjadi sampel adalah pasien yang didiagnosis PPOK pada Januari - Desember 2022, tetapi pengamatan rekam medis pasien dilakukan selama dua tahun (Januari 2022 - Desember 2023). Dalam rentang pengamatan dua tahun tersebut, pasien rawat jalan yang menerima terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dapat menjalani rawat inap atau diresepkan obat Salbutamol dan setelahnya pasien kembali diresepkan *Tiotropium Bromide* atau

*Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Akibatnya, pasien yang menjalani rawat jalan kemudian harus menjalani rawat inap atau menerima Salbutamol dan setelahnya kembali menjalani rawat jalan dengan terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Kondisi tersebut selanjutnya dalam penelitian ini dianggap bahwa pasien mengalami dua kali rawat jalan, sehingga dinyatakan mengalami rawat jalan sebanyak dua *episode*. Pasien yang mengalami hal tersebut dengan tiga kali rawat jalan dikatakan pasien mengalami tiga *episode*, dan seterusnya. Oleh karena itu, pasien yang mengalami rawat jalan 2 *episode* tersebut selanjutnya dalam analisis data dihitung menjadi 2 sampel dan begitu seterusnya. Hal tersebut mengakibatkan, jumlah pasien yang diperoleh berbeda dengan jumlah sampel yang digunakan untuk analisis data karena satu pasien dalam penelitian ini dapat menjadi sampel lebih dari satu kali. Terdapat 3 pasien yang mengalami dua *episode* pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* dan pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* terdapat 2 pasien yang mengalami rawat jalan 2 *episode* dan 1 pasien mengalami rawat jalan 3 *episode*, sehingga dalam analisis data selanjutnya digunakan 77 data sampel dengan terapi *Tiotropium Bromide* dan 107 data sampel dengan terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate*.

Terdapat 8 dari 77 sampel pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* dan 4 dari 107 sampel pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* mengalami rawat inap, sedangkan 5 dari 77 sampel pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* dan 6 dari 107 sampel pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* diresepkan Salbutamol saat kunjungan rutin ke dokter. Perbedaan kejadian rawat inap dan peresepan Salbutamol diantara kedua kelompok terapi tersebut dianalisis menggunakan metode *Chi-Square*, dimana hasilnya ditampilkan pada tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil uji *Chi-Square* perbedaan jumlah kejadian rawat inap dan peresepan Salbutamol antara Terapi *Tiotropium Bromide* dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* pada pasien PPOK rawat jalan selama Periode Januari 2022 – Desember 2023 di RSUD Tabanan. *Keterangan:* Jumlah sampel (N) dan *p-value* = Tingkat kemaknaan, jika  $p < 0,05$  maka perbedaan bermakna.

| Parameter Efektivitas |       | <i>Tiotropium Bromide</i><br>(N=77) | <i>Salmeterol/Fluticasone Propionate</i> (N=107) | <i>p-value</i> |
|-----------------------|-------|-------------------------------------|--|----------------|
| Kejadian Rawat Inap   | Ya    | 8                                   | 4  | 0,071          |
|                       | Tidak | 69                                  | 103  |                |
| Peresepan Salbutamol  | Ya    | 5                                   | 6  | 1,000          |
|                       | Tidak | 72                                  | 101  |                |

Hasil uji *Chi-Square* pada parameter kejadian rawat inap menunjukkan bahwa *p-value* yang didapat adalah 0,071. Nilai tersebut lebih besar dari 0,05 yang berarti bahwa kejadian rawat inap setelah diberikan terapi *Tiotropium Bromide* tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan kejadian rawat inap setelah terapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Bell *et al.* (2018) yang meneliti sampel mayoritas pasien PPOK lansia dan menyebutkan bahwa perbedaan kejadian rawat inap setelah terapi dengan *Tiotropium Bromide* dan terapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* hanya 0,2%. *Tiotropium Bromide* dan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*

merupakan dua pilihan terapi PPOK dengan cara kerja yang berbeda, tetapi memiliki dampak yang sama terhadap pencegahan eksaserbasi penyebab rawat inap (Wedzicha *et al.*, 2008).

Hal yang sama juga diperoleh pada parameter pereseapan Salbutamol, dimana perbedaan kejadian pereseapan Salbutamol pada pasien yang diterapi dengan *Tiotropium Bromide* dan pasien yang diterapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* tidak berbeda signifikan dengan *p-value* 1,000. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Wedzicha *et al.* (2008) yang melihat tingkat keparahan PPOK melalui nilai VEP1 dan memberikan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan pada rata-rata nilai VEP1 yang signifikan setelah terapi dengan *Tiotropium Bromide* maupun *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Nilai VEP1 tersebut adalah salah satu parameter keberhasilan terapi PPOK menggunakan bronkodilator (GOLD, 2018). Ketika terapi bronkodilator kerja panjang tidak berhasil dan pasien mengalami keparahan gejala, maka terapi yang akan diberikan selanjutnya adalah bronkodilator kerja singkat seperti Salbutamol, sehingga penggunaan Salbutamol cenderung meningkat seiring dengan meningkatnya keparahan PPOK (Dransfield *et al.*, 2010).

Selain efektivitas terapi, biaya medis langsung yang dihabiskan oleh pasien selama menjalani terapi rawat jalan juga diperhitungkan dalam melakukan analisis efektivitas biaya. Penelitian ini menganalisis data biaya selama 2 tahun (Januari 2022 – Desember 2023) untuk mendapatkan gambaran komprehensif tentang perjalanan pengobatan pasien PPOK rawat jalan. Rentang waktu ini memastikan sinkronisasi data biaya dengan data efektivitas, mengingat periode inklusi diagnosis pasien adalah Januari – Desember 2022, sehingga penggunaan data 2 tahun memungkinkan representasi perjalanan pengobatan pasien yang didiagnosis pada akhir periode tersebut secara memadai. Dalam penelitian ini, analisis biaya medis langsung dilihat dari perspektif rumah sakit dan yang dimaksud dengan total biaya medis langsung adalah seluruh biaya yang terdiri dari biaya farmasi (biaya obat dan alat medis), biaya pemeriksaan oleh dokter dan biaya pemeriksaan penunjang [*photo thorax Antero Posterior (AP)/Postero Anterior (PA)* dan *spirometry*], seperti yang ditunjukkan pada tabel 3.

**Tabel 3.** Komponen biaya medis langsung pasien PPOK rawat jalan yang memperoleh terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* selama Periode Januari 2022 – Desember 2023 di RSUD Tabanan. *Keterangan:* Jumlah sampel (N) dan Rupiah (Rp).

| Komponen Biaya Medis Langsung               | Total Biaya Terapi (Rp)          |   |
|---|----------------------------------|---|
|   | <i>Tiotropium Bromide</i> (N=77) | <i>Salmeterol/ Fluticasone Propionate</i> (N=107) |
| Biaya Farmasi                               | 728.322.048                      | 215.962.863                                       |
| Biaya Pemeriksaan                           | 180.534.290                      | 147.378.000                                       |
| Biaya Pemeriksaan Penunjang                 | 11.069.000                       | 9.299.000   |
| Total Biaya Medis Langsung                  | 919.925.338                      | 372.639.863                                       |
| Rata – rata Biaya Medis Langsung per Pasien | 11.947.082,31                    | 3.482.615,54                                      |

Biaya farmasi pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* adalah sebesar Rp728.322.048,00 dan pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah sebesar Rp215.962.863,00. Selanjutnya total biaya pemeriksaan pada kelompok terapi

*Tiotropium Bromide* adalah sebesar Rp180.534.290,00 dan pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah sebesar Rp147.378.000,00. Sementara itu, biaya untuk pemeriksaan penunjang pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* adalah sebesar Rp11.069.000,00 dan pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah sebesar Rp9.299.000,00. Oleh karena itu, total biaya medis pada kelompok terapi *Tiotropium Bromide* adalah Rp919.925.338,00 dan pada kelompok terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah Rp372.639.863,00 serta rata – rata biaya medis per pasien yang mendapatkan *Tiotropium Bromide* adalah sebesar Rp11.947.082,31 dan yang mendapatkan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah sebesar Rp3.482.615,54. Jadi, pengobatan PPOK dengan *Tiotropium Bromide* membutuhkan biaya medis langsung yang lebih besar daripada dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*.

Selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney* dari seluruh komponen biaya medis langsung pada kedua kelompok terapi tersebut (tabel 4). Berdasarkan tabel 4, dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan biaya medis langsung yang signifikan antara *Tiotropium Bromide* dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*, dimana  $p\text{-value} < 0,05$  pada setiap komponen biaya medis langsung. Perbedaan biaya yang signifikan tersebut terjadi karena harga obat *Tiotropium Bromide* tiga kali lebih mahal dibandingkan dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*, ditambah lagi terdapat lebih banyak pasien yang diterapi dengan *Tiotropium Bromide* sangat sering (19-24 kali) melakukan kunjungan rutin ke dokter, sehingga biaya yang dibutuhkan juga semakin besar. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Bell *et al.* (2018) yang juga menganalisis biaya medis langsung pasien dengan diagnosis utama PPOK yang didominasi oleh pasien lanjut usia dan hasilnya yaitu terdapat perbedaan yang signifikan pada biaya medis antara terapi *Tiotropium Bromide* dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*.

**Tabel 4.** Hasil uji *Mann-Whitney* komponen biaya medis langsung pasien PPOK rawat jalan yang memperoleh terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* selama Periode Januari 2022 – Desember 2023 di RSUD Tabanan. *Keterangan:* Jumlah sampel (N), Rupiah (Rp), dan  $p\text{-value}$  = Tingkat kemaknaan, jika  $p < 0,05$  maka perbedaan bermakna.

| Komponen Biaya Medis Langsung (Rp) | Rata-rata Biaya Terapi           |   | <i>p-value</i> |
|------------------------------------|----------------------------------|---|----------------|
|                                    | <i>Tiotropium Bromide</i> (N=77) | <i>Salmeterol/ Fluticasone Propionate</i> (N=107) |                |
| Biaya Farmasi                      | 9.458.727,89                     | 2.018.344,51                                      | <0,001         |
| Biaya Pemeriksaan                  | 2.344.601,17                     | 1.377.364,49                                      | <0,001         |
| Biaya Pemeriksaan Penunjang        | 143.753,25                       | 86.906,54   | 0,002          |
| Total Biaya Medis Langsung         | 11.947.082,31                    | 3.482.615,54                                      | <0,001         |

Kemudian menggunakan data efektivitas dan biaya medis langsung di atas, dilakukan analisis efektivitas biaya dengan membandingkan selisih total biaya medis langsung dengan selisih dari masing-masing efektivitas terapi (Tabel 5). Diperoleh nilai ICER sebesar (-Rp16.096.631,6) untuk parameter kejadian rawat inap dan (-Rp18.871.912,9) untuk parameter peresepan Salbutamol (Tabel 5). Nilai ICER yang diperoleh pada penelitian ini menunjukkan bahwa memberikan *Tiotropium Bromide* memerlukan biaya tambahan sebesar Rp16.096.631,6

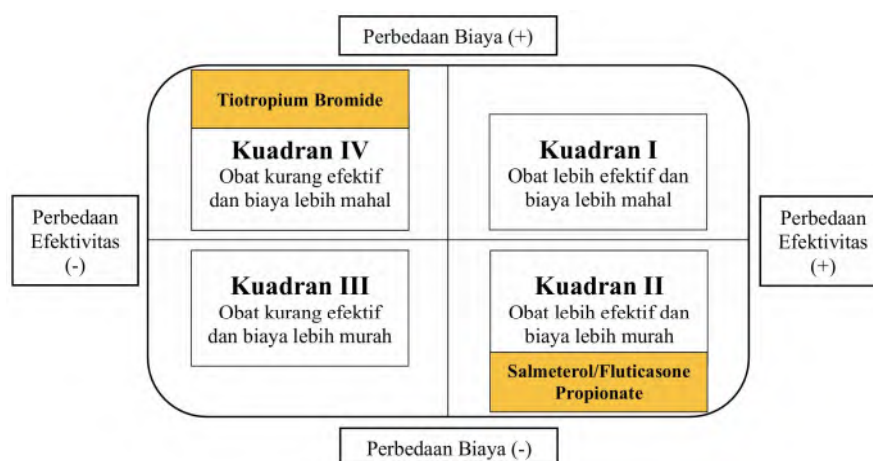
untuk setiap peningkatan kejadian rawat inap dan memerlukan biaya tambahan sebesar Rp18.871.912,9 untuk setiap peningkatan kejadian persepan Salbutamol. Oleh karena itu, *Tiotropium Bromide* bukan pilihan terapi karena membutuhkan biaya yang lebih besar dan juga dapat meningkatkan kejadian rawat inap dan persepan Salbutamol dibandingkan *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Selain itu, nilai ICER yang diperoleh juga negatif, yang mana nilai ICER negatif menunjukkan bahwa salah satu diantara terapi yang dibandingkan merupakan pilihan utama terapi (Rascati, 2014).

**Tabel 5.** Nilai ICER *Tiotropium Bromide* terhadap *Salmeterol/Fluticasone Propionate*.  
Keterangan: Rupiah (Rp).

| Parameter Efektivitas | Terapi                                   | Total Biaya Medis Langsung (Rp) | Selisih Biaya (Rp) | Efektivitas (Jumlah Pasien) | Selisih Efektivitas | Nilai ICER (Rp) |
|-----------------------|--|---------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|
| Kejadian Rawat Inap   | <i>Tiotropium Bromide</i>                | 919.925.338                     | 547.285.475        | 69                          | (-34)               | (-16.096.631,6) |
|                       | <i>Salmeterol/Fluticasone Propionate</i> | 372.639.863                     |                    | 103                         |                     |                 |
| Peresepan Salbutamol  | <i>Tiotropium Bromide</i>                | 919.925.338                     | 547.285.475        | 72                          | (-29)               | (-18.871.912,9) |
|                       | <i>Salmeterol/Fluticasone Propionate</i> | 372.639.863                     |                    | 101                         |                     |                 |

Nilai selisih biaya dan selisih efektivitas yang telah diperoleh dapat juga ditampilkan sebagai diagram efektivitas biaya dari *Tiotropium Bromide* dan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* (Gambar 1). Gambar 1 menunjukkan bahwa *Tiotropium Bromide* berada pada kuadran IV dari parameter kejadian rawat inap maupun persepan Salbutamol. Hal itu karena perbedaan efektivitas *Tiotropium Bromide* terhadap *Salmeterol/Fluticasone Propionate* bernilai negatif, sedangkan perbedaan biayanya bernilai positif. Artinya, *Tiotropium Bromide* memiliki biaya yang lebih mahal tetapi efektivitas yang lebih rendah daripada *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Selain itu, dari gambar 1 juga dapat diketahui bahwa *Salmeterol/Fluticasone Propionate* berada pada kuadran II. Hal tersebut karena perbedaan efektivitas *Salmeterol/Fluticasone Propionate* terhadap *Tiotropium Bromide* bernilai positif, sedangkan perbedaan biayanya bernilai negatif. Artinya, *Salmeterol/Fluticasone Propionate* memiliki biaya lebih murah dengan efektivitas lebih tinggi daripada *Tiotropium Bromide*. Kombinasi *Salmeterol* dengan *Fluticasone Propionate* dapat memberikan efek sinergis. *Fluticasone Propionate* dapat meningkatkan produksi  $\beta_2$ -adrenoreseptor di saluran udara yang akan mengimbangi reseptor *down regulation*, sehingga dapat mencegah intoleransi *Salmeterol*. Dalam hal ini, *down regulation* yang dimaksud adalah kondisi penurunan efektivitas dan sensitivitas reseptor  $\beta_2$  yang umumnya terjadi karena penggunaan *Salmeterol* dalam jangka waktu yang panjang atau bisa juga terjadi karena adanya inflamasi. Oleh karena itu, efek antiinflamasi dari *Fluticasone Propionate* dapat membantu mencegah *down regulation* reseptor  $\beta_2$ . Sementara itu, *Salmeterol* dapat meningkatkan mekanisme kerja *Fluticasone Propionate* melalui interaksi dengan reseptor glukokortikoid. Interaksi tersebut membantu translokasi *Fluticasone Propionate* dari sitoplasma ke inti sel (nukleus) untuk menstimulasi mediator antiinflamasi dan menghambat mediator proinflamasi (Mills *et al.*, 2022; Syarifah dan Amin, 2019).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *Salmeterol/Fluticasone Propionate* merupakan terapi yang *cost-effective*, sehingga dapat direkomendasikan sebagai pilihan utama terapi bagi pasien PPOK rawat jalan. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Bell *et al.*, (2018) yang menyatakan bahwa total biaya terapi dengan *Tiotropium Bromide* lebih besar daripada *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dengan *outcome* (kejadian rawat inap, kunjungan ke unit gawat darurat dan persepan oral kortikosteroid atau antibiotik selama rawat jalan) yang lebih baik pada terapi *Salmeterol/Fluticasone Propionate*, sehingga *Salmeterol/Fluticasone Propionate* lebih direkomendasikan untuk penatalaksanaan PPOK rawat jalan dibandingkan *Tiotropium Bromide*. Selain itu, dari hasil pengukuran status kesehatan pasien PPOK menggunakan *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) diperoleh bahwa status kesehatan pasien yang diterapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* lebih baik daripada status kesehatan pasien yang diterapi dengan *Tiotropium Bromide* (Wedzicha *et al.*, 2008). Hal itu didukung juga dengan hasil penelitian Dransfield *et al.* (2010) yang menyatakan bahwa terapi dengan *Tiotropium Bromide* masih membuat pasien mengalami gejala yang signifikan, eksaserbasi dan kualitas hidup yang buruk.



**Gambar 1.** Diagram Efektivitas Biaya berdasarkan Parameter Jumlah Kejadian Rawat Inap dan Peresepan Salbutamol pada Pasien PPOK Rawat Jalan yang memperoleh Terapi *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate* di RSUD Tabanan selama Periode Januari 2022 – Desember 2023.

Pedoman formularium RSUD Tabanan menempatkan *Tiotropium Bromide* sebagai terapi *controller* lini pertama bagi pasien PPOK rawat jalan. Ketetapan ini sejalan dengan rekomendasi tatalaksana PPOK dari *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), yang menganjurkan penggunaan bronkodilator tunggal kerja panjang (*long-acting*) untuk pasien PPOK tanpa riwayat eksaserbasi atau perburukan kondisi. Sementara itu, pada pasien yang mengalami eksaserbasi, regimen terapi yang diterapkan di RSUD Tabanan adalah kombinasi *Salmeterol* dengan *Fluticasone Propionate*. Dengan demikian, *Salmeterol/Fluticasone Propionate* menjadi pilihan utama untuk pasien PPOK dengan eksaserbasi yang belum memerlukan rawat inap segera. Fenomena tersebut tercermin dalam penelitian ini, yang mana jumlah sampel pada kelompok *Tiotropium Bromide* lebih sedikit

dibandingkan kelompok *Salmeterol/Fluticasone Propionate*. Hal ini mengindikasikan bahwa RSUD Tabanan telah mengimplementasikan tatalaksana terapi PPOK rawat jalan secara efektif. Praktik ini layak dipertahankan oleh klinisi di RSUD Tabanan, mengingat ketepatan pemilihan obat sesuai dengan pedoman terapi terbukti memberikan dampak signifikan dalam meningkatkan kesembuhan dan kualitas hidup pasien (Tandela dkk., 2023).

*Salmeterol/Fluticasone Propionate* juga merupakan pilihan terapi untuk PPOK yang terdapat di dalam Formularium Nasional (Fornas), sehingga penggunaannya ditanggung oleh BPJS dengan batasan atau restriksi untuk penggunaan obat ini, yaitu 1 diskus atau 60 kapsul per bulan (Kementerian Kesehatan RI, 2023). Restriksi tersebut sudah dipatuhi oleh RSUD Tabanan, dimana *Salmeterol/Fluticasone Propionate* hanya diberikan 1 kali per bulan kepada pasien, sehingga pengendalian biaya terapi bagi pasien JKN telah dilaksanakan dengan baik oleh instalasi farmasi RSUD Tabanan. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa memasukkan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* untuk terapi PPOK ke dalam fornas merupakan keputusan yang tepat karena *Salmeterol/Fluticasone Propionate* memiliki efektivitas yang baik, sehingga obat ini dapat digunakan oleh lebih banyak pasien dari berbagai lapisan masyarakat tanpa terhalang faktor ekonomi karena biayanya sudah ditanggung oleh BPJS.

Meskipun hasil penelitian ini telah didukung oleh banyak penelitian terdahulu, namun membandingkan efektivitas dan biaya *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dengan bronkodilator lain sesuai dengan yang disarankan pada pedoman tatalaksana terapi PPOK menurut PDPI dan GOLD perlu dilakukan. Hal itu karena tidak semua penelitian memberikan hasil yang sama, terdapat pula hasil penelitian yang bertolak belakang dengan penelitian ini, seperti hasil penelitian oleh Wedzicha *et al.* (2008) dan Suissa *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa efek samping berupa kejadian pneumonia lebih banyak terjadi pada pasien yang diterapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dibandingkan dengan *Tiotropium Bromide*. Kedua hasil penelitian tersebut berbanding terbalik dengan hasil penelitian ini karena parameter efektivitas obat yang dianalisis pada penelitian ini berbeda dengan kedua penelitian tersebut. Dalam penelitian ini, efektivitas hanya dianalisis melalui jumlah kejadian rawat inap dan peresepan Salbutamol terkait PPOK, sedangkan kedua penelitian tersebut menggunakan parameter kejadian pneumonia setelah terapi dengan *Tiotropium Bromide* atau *Salmeterol/Fluticasone Propionate*.

Terdapat beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan hasil penelitian ini. Pertama, teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *non-random sampling*, yaitu *purposive sampling*. Metode ini cermat dalam menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi, tetapi memiliki kelemahan karena tidak memberikan kesempatan yang sama bagi seluruh populasi untuk terpilih sebagai sampel. Teknik *random sampling* akan lebih representatif dalam menggambarkan fenomena yang diteliti. Namun, implementasi teknik tersebut terkendala oleh keterbatasan data rekam medis yang tersedia. Kedua, jumlah pasien yang dianalisis dalam penelitian ini terbatas, sehingga temuan yang diperoleh mungkin hanya mencerminkan kondisi spesifik di lokasi penelitian, yaitu RSUD Tabanan dan belum tentu dapat digeneralisasi untuk mewakili fenomena PPOK di seluruh Pulau Bali. Keterbatasan lain

meliputi akses data rekam medis yang terbatas dan tidak dilakukannya analisis sensitivitas untuk menguji robustitas hasil penelitian terhadap perubahan asumsi. Oleh karena itu, diharapkan penelitian lain kedepannya dapat menyempurnakan penelitian ini.

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terapi dengan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah *cost-effective* dibandingkan dengan terapi *Tiotropium Bromide* pada pasien PPOK rawat jalan di RSUD Tabanan yang dapat dilihat dari nilai ICER *Tiotropium Bromide* sebesar (-Rp16.096.631,6) untuk parameter kejadian rawat inap dan (-Rp18.871.912,9) untuk parameter peresepan Salbutamol. *Tiotropium Bromide* berada pada kuadran IV, yaitu biaya yang digunakan lebih tinggi tetapi efektivitasnya lebih rendah, sedangkan *Salmeterol/Fluticasone Propionate* adalah kebalikannya yang berada di kuadran II, yaitu biaya yang digunakan lebih rendah dan efektivitas terapinya lebih baik. Implikasi dari temuan ini adalah rekomendasi untuk mempertimbangkan penggunaan kombinasi *Salmeterol/Fluticasone Propionate* sebagai terapi lini pertama bagi pasien PPOK di RSUD Tabanan. Lebih lanjut, hasil penelitian ini mendukung kebijakan yang ada, sehingga dapat ditegaskan bahwa penanggungungan biaya obat *Salmeterol/Fluticasone Propionate* dalam program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) merupakan keputusan yang tepat dari sudut pandang efisiensi sumber daya rumah sakit. Untuk penelitian selanjutnya, disarankan melakukan analisis efektivitas biaya dengan perspektif masyarakat yang lebih luas, menggunakan parameter efektivitas klinis lain, serta mengumpulkan data secara prospektif guna mengatasi potensi keterbatasan informasi yang mungkin terjadi pada data retrospektif.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada RSUD Tabanan yang telah menyediakan semua keperluan untuk penelitian ini.

#### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Anzueto, A., Ferguson, G. T., Feldman, G., Chinsky, K., Seibert, A., Emmett, A., Knobil, K., O'Dell, D., Kalberg, C., & Crater, G. (2009). Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6(5), 320–329. <https://doi.org/10.1080/15412550903140881>
- Balamurugan, S., Sonia, D., Vikrant, D., Monotosh, K., Shyam, S. R., Shamim, A., et al. (2022). Effectiveness and safety of salmeterol/fluticasone propionate fixed-dose combination delivered through Synchrobreathe in patients with asthma: The real-world Evolve study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 16, 1–13. <https://doi.org/10.1177/17534666221137272>
- Balitbangkes. (2013). *Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI.
- Bell, C. F., Coutinho, A. D., Farrelly, E., Lokhandwala, T., & Landsman-Blumberg, P. (2018). Clinical and economic outcomes associated with the use of fluticasone propionate 250

- mcg and salmeterol 50 mcg combination versus tiotropium bromide 18 mcg as initial maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease in managed care. *Journal of Medical Economics*, 21(6), 629–638. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1457532>
- Calverley, P. M., Anderson, J. A., Celli, B., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Jones, P. W., et al. (2007). Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 356(8), 775–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
- Chisholm-Burns, M. A., Schwinghammer, T. L., Wells, B. G., Malone, P. M., Kolesar, J. M., & DiPiro, J. T. (2016). *Pharmacotherapy principles and practice* (4th ed.). McGraw-Hill Education.
- Dransfield, M. T., Bailey, W., Crater, G., Emmett, A., O'Dell, D. M., & Yawn, B. (2010). Disease severity and symptoms among patients receiving monotherapy for COPD. *Primary Care Respiratory Journal*, 20(1), 46–53. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2010.00059>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2018). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. <https://goldcopd.org>
- Halpern, R., Baker, C. L., Su, J., Woodruff, K. B., Paulose-Ram, R., & Porter, V., et al. (2011). Outcomes associated with initiation of tiotropium or fluticasone/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Patient Preference and Adherence*, 5, 375–388. <https://doi.org/10.2147/PPA.S19991>.
- Jafari, A., Rajabi, A., Gholian-Aval, M., Peyman, N., Mahdizadeh, M., & Tehrani, H. (2021). National, regional, and global prevalence of cigarette smoking among women/females in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 26(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00924-y>
- Kementerian Kesehatan RI. (2008). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1022/MENKES/SK/XI/2008 tentang Pedoman Pengendalian Penyakit Paru Obstruktif Kronis.
- Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Pedoman penerapan kajian farmakoekonomi*.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/2197/2023 tentang Formularium Nasional*.
- Koarai, A., Sugiura, H., Yamada, M., Ichikawa, T., Fujino, N., Kawayama, T., et al. (2020). Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 20, 111. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1152-8>.
- Mills, H., Acquah, R., Tang, N., Cheung, L., Klenk, S., Glassen, R., et al. (2022). Biochemical behaviours of salmeterol/fluticasone propionate in treating asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). *Emergency Medicine International*, 2022, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2022/2593740>.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). (2023). *Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan PPOK di Indonesia*.
- Rascati, K. L. (2014). *Essentials of pharmacoeconomics* (2nd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Sari, C. P., Hanifah, S., & Annisa, Y. (2021). Efektivitas pengobatan pada pasien penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) di rumah sakit wilayah Yogyakarta. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 11(4), 215–227. <https://doi.org/10.22146/jmpf.56418>
- Schwinghammer, T. L., DiPiro, J. T., Ellingrod, V. L., & DiPiro, C. V. (2021). *Pharmacotherapy handbook* (11th ed.). McGraw Hill.
- Suissa, S., Dell'Aniello, S., & Ernst, P. (2018). Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: A population-based

- cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(11), 855–862. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30368-0)
- Syarifah, S., & Amin, M. (2019). Penggunaan extrafine beclometason dipropionat/formoterol fumarat pada PPOK. *Jurnal Respirasi*, 5(2), 47–56. <https://doi.org/10.20473/jr.v5-I.2.2019.47-56>
- Szafarski, W., Cukier, A., Ramirez, A., Menga, G., Sansores, R., Nahabedian, S., et al. (2003). Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, 21(1), 74–81. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00031402>.
- Tandela, T., Prasetya, D. Y., & Sari, T. P. (2023). Evaluasi penggunaan obat dan hasil terapi pada pasien paru obstruktif kronik (PPOK) di instalasi rawat jalan RSUD Waluyo Jati Kraksaan. *Java Health Journal*, 10(2), 1–20. <https://doi.org/10.1210/jhj.v9i2.551>
- Tang, B., Wang, J., Luo, L., Li, Q., & Huang, D. (2019). Comparative efficacy of budesonide/formoterol with budesonide, formoterol or placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Medical Science Monitor*, 25, 1155–1163. <https://doi.org/10.12659/MSM.912033>
- Varmaghani, M., Dehghani, M., Heidari, E., Sharifi, F., Moghaddam, S. S., & Farzadfar, F. (2019). Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 25(1), 47–57. <https://doi.org/10.26719/emhj.18.014>
- Veryanti, P. R., & Budiman, I. D. G. W. (2021). Efek terapi bronkodilator dan kortikosteroid terhadap perubahan nilai arus puncak ekspirasi (APE) pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). *Forte Jurnal*, 1(2), 1–8.
- Veryanti, P. R., & Wulandari, A. (2020). Analisis efektivitas biaya penggunaan bronkodilator dibandingkan kombinasi bronkodilator-kortikosteroid pada pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). *Jurnal Farmasi Udayana*, 9(1), 13–18. <https://doi.org/10.24843/JFU.2020.v09.i01.p02>
- Vora, A., Dhar, R., Pinto, L., Koul, P., & Gaonkar, P. (2021). Salmeterol-fluticasone: The role revisited. *Journal of the Association of Physicians of India*, 69, 81–89.
- Wedzicha, J. A., Calverley, P. M. A., Seemungal, T. A., Hagan, G., Ansari, Z., & Stockley, R. A. (2008). The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(1), 19–26. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-973OC>

## **Analisis Faktor Risiko Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Nonsteroid Jangka Panjang terhadap Penyakit Ginjal Kronik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau**

*Risk Factor Analysis of Long-Term Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Chronic Kidney Disease at RSUD Arifin Achmad Riau Province*

**Septi Muharni\*, Syilfia Hasti, Rizka Meidhika, Fina Aryani dan Husnawati Husnawati**

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

\*Corresponding author: [septimuharni@stifar-riau.ac.id](mailto:septimuharni@stifar-riau.ac.id)

**Diterima:** 9 Februari 2022; **Disetujui:** 4 Agustus 2025; **Dipublikasi:** 1 Agustus 2025

### **Abstrak:**

Penyakit ginjal kronis merupakan masalah kesehatan global dengan angka kejadian yang terus meningkat, memiliki prognosis yang buruk dan banyak menghabiskan biaya dalam perawatannya. Salah satu faktor risiko penyakit ginjal kronik adalah penggunaan obat Anti Inflamasi Nonsteroid (AINS) jangka panjang. AINS bekerja dengan menghambat enzim COX-1 yang berperan dalam mempertahankan perfusi ginjal. Penghambatan ini mengakibatkan terganggunya fungsi ginjal (autoregulasi ginjal) jika digunakan rutin dan dalam jangka waktu panjang, terutama pada pasien dengan faktor risiko seperti pasien hipertensi, gangguan fungsi ginjal dan pasien lanjut usia. AINS sangat mudah diperoleh masyarakat tanpa resep dokter dan menjadi salah satu risiko penggunaan yang tidak rasional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan dan kekuatan hubungan antara riwayat penggunaan AINS, frekuensi dan lama penggunaan terhadap kejadian penyakit ginjal kronik. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *case control* pada 100 pasien (50 kasus penyakit ginjal kronik dan 50 kasus non penyakit ginjal kronik) di Poli Penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dengan teknik *purposive sampling*. Hasil uji statistik menunjukkan riwayat penggunaan AINS, frekuensi, dan lama penggunaan tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian penyakit ginjal kronik (nilai  $p > 0,05$ ) dengan *odds ratio* (OR) 2,19; 0,33 dan 0,556. Meskipun tidak bermakna secara statistik, hasil ini menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan risiko penyakit ginjal kronik pada pasien yang memiliki riwayat penggunaan AINS jangka panjang.

**Kata kunci:** AINS; Efek samping; Kasus-kontrol; Penyakit ginjal kronik; Siklooksigenase

### **Abstract**

*Chronic kidney disease is a global health issue with rising incidence, poor prognosis, and expensive treatment. One of the risk factors for chronic kidney disease is the long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs work by inhibiting the COX-1 enzyme, which helps maintain renal perfusion. This inhibition can lead to impaired kidney function (renal autoregulation) if used regularly and over a long period, especially in patients with risk factors such as hypertension, impaired renal function, and elderly individuals. NSAIDs are easily accessible to the public without a prescription and pose a risk of irrational*

*use. This study aims to examine the relationship and strength of the association between a history of NSAID use, frequency, and duration of use on the incidence of chronic kidney disease. Conducted as a case-control study with 100 patients (50 chronic kidney disease cases) and 50 non-chronic kidney disease cases at the Internal Medicine Clinic of Arifin Achmad Hospital, Riau Province, using purposive sampling. Statistical analysis revealed that the history, frequency, and duration of NSAID use did not have a significant association with chronic kidney disease incidence ( $p > 0.05$ ), with odds ratios (OR) of 2.19, 0.33, and 0.556. Although not statistically significant, these findings suggest a potential increased risk of chronic kidney disease in patients with a history of long-term NSAID use.*

**Keywords:** Cyclooxygenase; Case-control; Chronic kidney disease; NSAIDs; Side effects

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan penyebab kematian utama yang mempengaruhi 8% hingga 16% dari populasi yang ada diseluruh dunia (Morrow, 2022). Penyakit ginjal kronik adalah kerusakan ginjal atau perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) kurang dari 60 ml/menit per 1,73 meter persegi, yang berlangsung selama 3 bulan atau lebih (Arici, 2023). Di Indonesia jumlah pasien penyakit ginjal kronik meningkat tiga kali lipat di tahun 2019 dan menunjukkan 1,93 juta kasus gagal ginjal dengan biaya 2,79 triliun bahkan juga sama di masa pandemi covid di tahun 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023).

Faktor risiko paling kuat yang menyebabkan penyakit ginjal kronik adalah hepatitis, dan faktor risiko independent untuk penyakit ginjal kronik adalah penderita diabetes melitus dan jenis kelamin (Mohammed *et al.*, 2022). Penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) pada pasien hipertensi berhubungan dengan peningkatan kejadian penyakit ginjal kronik (Baker & Perazella, 2020; Drożdżal *et al.*, 2021).

Pasien penyakit ginjal kronik mendapatkan persepan AINS dilayanan primer bervariasi dengan jumlah yang relatif tinggi (Lefebvre *et al.*, 2020). Anti Inflamasi Nonsteroid (AINS) banyak digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan seperti nyeri rematik, pegal-pegal, nyeri saat datang bulan, demam, dan sakit kepala. Pada pengobatan nyeri pegal rematik, masyarakat menggunakan AINS dalam waktu yang sangat panjang tanpa menggunakan resep dokter (Soleha *et al.*, 2018). Penelitian di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta menunjukkan bahwa penggunaan AINS berkaitan dengan penyakit ginjal kronik dimana diperoleh nilai Odds Ratio (OR) 4,47 yang berarti pasien yang mengkonsumsi AINS mempunyai kemungkinan 4,47 kali untuk mengalami penyakit ginjal kronik dibandingkan pasien yang tidak mengkonsumsi AINS (Supadmi dan Hakim, 2012). Pasien yang mendapatkan dosis tertinggi AINS memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian masalah ginjal di kalangan orang dewasa muda dan paruh baya (Nelson *et al.*, 2019). Penggunaan AINS dapat menyebabkan penyakit ginjal kronik dan efeknya bergantung dengan dosis dan dalam jangka waktu lama atau kronis (Lucas *et al.*, 2019).

Penggunaan AINS berisiko terhadap ginjal, namun masih banyak pasien penyakit ginjal kronik yang menggunakan AINS dalam jangka Panjang (Elhafeez *et al.*, 2019). AINS telah

teridentifikasi bersifat toksik terhadap nefron dengan efek akut dan kronis pada fungsi ginjal (Klomjit & Ungprasert, 2022). AINS memiliki efek samping mempengaruhi hemodinamika ginjal karena menghambat sintesis enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin (PG). Prostaglandin berfungsi meningkatkan aliran darah renal dan laju filtrasi glomerulus, sehingga penghambatannya menyebabkan vasokonstriksi renal, penurunan aliran darah renal, dan berpotensi menyebabkan kerusakan ginjal (Baker & Perazella, 2020).

RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau merupakan rumah sakit rujukan dari rumah sakit pemerintah dan puskesmas di Provinsi Riau yang melayani hemodialisis di Provinsi Riau. Data rekam medik RSUD Arifin Achmad jumlah pasien penyakit ginjal kronik meningkat dari 350 orang pada tahun 2013 menjadi 412 orang pada tahun 2014. Jumlah ini terus bertambah, hingga tahun 2018 tercatat 904 pasien menjalani hemodialisis di RSUD Arifin Achmad.

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan dan kekuatan hubungan/*oddsratio* (OR) antara riwayat, frekuensi, serta lama penggunaan AINS dengan kejadian penyakit ginjal kronik. Data penelitian diperoleh melalui wawancara dengan pasien dan penelusuran rekam medis. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi informasi bagi masyarakat serta edukasi bagi tenaga kefarmasian mengenai risiko penggunaan AINS jangka panjang yang dapat memicu penyakit ginjal kronik.

## 2. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pendekatan *case control* untuk mengevaluasi hubungan antara riwayat penggunaan AINS terhadap kejadian penyakit ginjal kronik. Penelitian ini dilaksanakan di Poli Penyakit Dalam Rawat Jalan dan Instalasi Rekam Medik RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

### 2.1. Populasi dan sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien penyakit ginjal kronik dengan klirens kreatinin <60 ml/menit, dan pasien non-penyakit ginjal kronik dengan ginjal normal berdasarkan nilai serum kreatinin yang tercatat dalam rekam medis. Kriteria inklusi yaitu pasien yang berusia > 18 tahun yang bersedia menjadi responden, dapat berkomunikasi dengan baik dan kerabat terdekat pasien jika kondisi pasien tidak memungkinkan. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak bersedia menjadi responden.

### 2.2. Desain dan pemilihan sampel

Desain *case-control* diterapkan dengan total sampel sebanyak 100 sampel yang terdiri dari 50 pasien penyakit ginjal kronik dan 50 pasien non-penyakit ginjal kronik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau yang memenuhi kriteria. Sampel pada penelitian ini diambil dengan teknik *purposive sampling*.

### 2.3. Pengumpulan data

Data dikumpulkan pada bulan Agustus sampai September tahun 2019 melalui wawancara dengan menggunakan panduan wawancara terstruktur yang telah diuji secara terbatas (uji

validitas-logika), serta melalui telaah data rekam medis. Data demografi, riwayat penyakit penyerta, serta kebiasaan penggunaan AINS dicatat dan dikonfirmasi ulang melalui rekam medis bila tersedia.

#### 2.4. Analisis data

Data dianalisis secara univariat untuk mendeskripsikan karakteristik responden dan secara bivariat menggunakan uji chi-square atau uji Fisher (bila  $n < 5$ ) untuk melihat hubungan antar variabel. Nilai odds ratio (OR) dihitung untuk menilai kekuatan hubungan antara paparan AINS dan kejadian penyakit ginjal kronik, serta dilaporkan dengan interval kepercayaan 95% (CI). Tingkat signifikansi ditetapkan pada  $p < 0,05$ . Penelitian ini telah mengikuti etika penelitian melalui kode etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor surat: 279/Diklit/Litbang/RSUDAA/IX/2019.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1. Analisis karakteristik data demografi pasien

Pengumpulan data demografi pada penelitian ini diperlukan untuk memahami karakteristik responden. Data demografi yang ditampilkan mencakup jenis kelamin, usia pasien yang didiagnosa penyakit ginjal kronik dan non penyakit ginjal kronik (Tabel 1).

Tabel 1 menunjukkan distribusi jenis kelamin pasien penyakit ginjal kronik, dengan proporsi perempuan 52% dan laki-laki 48%. Prevalensi lebih tinggi pada perempuan (14,6%) dibandingkan laki-laki (12,8%) (Vosters *et al.*, 2024), salah satunya dipengaruhi oleh riwayat hipertensi pada kehamilan dengan atau tanpa preeklamsia yang dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal. Penelitian ini juga menemukan satu kasus pasien yang mengalami gangguan ginjal pascapersalinan dan sekarang rutin melakukan hemodialisa. Sementara itu, faktor risiko yang dominan pada laki-laki adalah merokok dan konsumsi minuman berenergi. Penelitian Hidayati (2008) melaporkan bahwa 64,3% pasien penyakit ginjal kronik memiliki riwayat merokok dan 65,7% pasien mengonsumsi minuman berenergi dan sebagian besar kasus terjadi pada laki-laki.

Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok penyakit ginjal kronik dan non-penyakit ginjal kronik berdasarkan jenis kelamin ( $p > 0,05$ ). Beberapa penelitian juga menunjukkan hal yang sama yaitu penelitian pada populasi distribusi gender pada penyakit ginjal kronik tidak ada perbedaan jenis kelamin yang signifikan dari populasi penelitian, yang menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak memengaruhi hasil pada pasien dengan atau tanpa penyakit ginjal kronis (Chen *et al.*, 2021; Engelbertz *et al.*, 2021).

Berdasarkan rentang usia pasien penyakit ginjal kronik paling banyak yaitu pada rentang usia dewasa madya (41-60) yakni 48%. Usia merupakan salah satu faktor yang paling penting menyebabkan kejadian penyakit ginjal kronik (Mallamaci & Tripepi, 2024). Menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2017) tentang situasi penyakit ginjal kronis, usia yang berisiko menderita penyakit ginjal adalah usia  $> 50$  tahun. Hal ini disebabkan karena semakin meningkatnya usia maka semakin menurunnya fungsi ginjal. Nilai GFR akan mengalami penurunan seiring dengan bertambahnya usia, penyakit ginjal

kronik dikaitkan dengan risiko kematian kardiovaskular dengan peningkatan usia. Penyakit ginjal kronik lebih tinggi terjadi pada orang dewasa yang lebih tua (Ortiz *et al.*, 2022).

Berdasarkan hasil uji statistik ditemukan bahwa kejadian penyakit ginjal kronik dan non-penyakit ginjal kronik tidak berbeda secara signifikan berdasarkan rentang usia dewasa. Hasil ini juga didukung dengan beberapa penelitian lain yang menyatakan bahwa usia tidak selalu berkorelasi dengan klasifikasi penyakit ginjal kronik, namun seiring dengan bertambahnya usia dapat mengubah dampak penyakit ginjal kronik (Allison, 2013; Glasscock *et al.*, 2015; Ortiz *et al.*, 2022).

**Tabel 1.** Data demografi pasien penyakit ginjal kronik dan non penyakit ginjal kronik dengan terapi AINS jangka panjang di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

| Data Demografi Pasien |             | Penyakit Ginjal Kronik (n=50) |    | Non Penyakit Ginjal Kronik (n=50) |    | Total (n=100) |    | p-value* |
|-----------------------|-------------|-------------------------------|----|-----------------------------------|----|---------------|----|----------|
|                       |             | N                             | %  | N                                 | %  | N             | %  |          |
| Jenis Kelamin         | Laki-laki   | 24                            | 48 | 23                                | 46 | 47            | 47 | 0,84     |
|                       | Perempuan   | 26                            | 52 | 27                                | 54 | 53            | 53 |          |
| Usia                  | 18-40 tahun | 14                            | 28 | 6                                 | 12 | 20            | 20 | 0,29     |
|                       | 41-60 tahun | 24                            | 48 | 32                                | 64 | 56            | 56 |          |
|                       | ≥61 tahun   | 12                            | 24 | 12                                | 24 | 24            | 24 |          |

### 3.2. Analisis data berdasarkan penggunaan AINS

Jumlah dan distribusi riwayat penggunaan AINS pada kedua kelompok yaitu pasien dengan penyakit ginjal kronik dan non penyakit ginjal kronik di RSUD Arifin Achmad (Tabel 2) digunakan untuk menggambarkan pola penggunaan AINS pada kedua kelompok tersebut.

Pasien dengan penyakit ginjal kronik diperoleh penggunaan AINS secara rutin yaitu 16% (8 orang) dan sisanya tidak menggunakan AINS jangka panjang yakni 84% (42 orang). Sedangkan penggunaan AINS pada pasien non penyakit ginjal kronik hanya berjumlah 8% (4 orang). Jenis AINS yang digunakan oleh pasien penyakit ginjal kronik yaitu natrium diklofenak (3 orang), meloksikam (2 orang), ibuprofen (2 orang), dan antalgin (1 orang), sedangkan pada pasien kontrol AINS yang paling banyak digunakan yaitu meloksikam (2 orang), ibuprofen (1 orang), dan antalgin (1 orang).

Hasil penelitian menunjukkan penggunaan AINS jangka panjang lebih sering ditemukan pada pasien penyakit ginjal kronik dibandingkan pasien non penyakit ginjal kronik dan AINS yang paling banyak digunakan adalah natrium diklofenak. Sebagian besar pasien mengonsumsi AINS hampir setiap hari untuk keluhan nyeri pegal rematik dan asam urat dalam jangka waktu panjang. Dari penelitian diketahui sebagian besar pasien yang menggunakan AINS melakukan swamedikasi dan membeli obat AINS di apotek. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian Delima *et al* (2017), yang melaporkan 20% (86 orang) dari 429 pasien penyakit ginjal kronik menggunakan AINS dan 17,2% (74 orang) pasien non penyakit ginjal kronik menggunakan AINS.

AINS menghambat sintesis COX, yang menghambat pembentukan Prostaglandin (PG), dan PG meningkatkan aliran darah renal dan laju filtrasi glomerulus. Akibatnya, AINS mempengaruhi hemodinamika ginjal dengan menghambat sintesis PG, yang menyebabkan vasokonstriksi renal dan penurunan aliran darah renal, yang dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal (Drożdżal *et al.*, 2021; Lucas *et al.*, 2019; Siegel, 2007).

**Tabel 2.** Data penggunaan AINS pada pasien penyakit ginjal kronik dan non penyakit ginjal kronik di RSUD Arifin Achmad.

| Data Penggunaan AINS |                        | Penyakit Ginjal Kronik |      | Non Penyakit Ginjal Kronik |    |
|----------------------|------------------------|------------------------|------|----------------------------|----|
|                      |                        | n                      | %    | n                          | %  |
| Penggunaan AINS      | Ya                     | 8                      | 16   | 4                          | 8  |
|                      | Tidak                  | 42                     | 84   | 46                         | 92 |
| Frekuensi penggunaan | 1 x sehari/ saat sakit | 4                      | 50   | 3                          | 75 |
|                      | 2 x sehari             | 4                      | 50   | 1                          | 25 |
| Lama penggunaan      | <1 tahun               | 5                      | 62,5 | 3                          | 75 |
|                      | 1-10 tahun             | 3                      | 37,5 | 1                          | 25 |

Berdasarkan frekuensi penggunaan AINS dapat kita lihat bahwa pasien di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau menggunakan AINS 1 kali sehari atau saat sakit (maksimal 1 kali sehari) lebih banyak di bandingkan dengan penggunaan 2 kali sehari. Penggunaan AINS oleh pasien penyakit ginjal kronik baik yang 1 kali sehari maupun 2 kali sehari diindikasikan untuk meredakan nyeri yang disebabkan karena asam urat dan rematik.

Lama penggunaan AINS menggambarkan berapa lamanya ginjal terpapar oleh AINS. Analisis data lama penggunaan AINS diperoleh bahwa pasien yang menggunakan AINS dengan lama konsumsi <1 tahun pada kelompok penyakit ginjal kronik dan non penyakit ginjal kronik yaitu 5 orang (62,5%) dan 3 orang (75%), sedangkan pasien yang menggunakan AINS dengan lama konsumsi 1-10 tahun pada kelompok penyakit ginjal kronik dan non penyakit ginjal kronik yaitu 3 orang (37,5%) dan 1 orang (25%).

### 3.3. Analisis faktor risiko riwayat penggunaan AINS terhadap kejadian penyakit ginjal kronik

Gambaran analisis faktor risiko riwayat penggunaan AINS terhadap kejadian penyakit ginjal kronik pada pasien di RSUD Arifin Achmad (Tabel 3). Hasil analisis nilai p sebesar 0.218 ( $p>0,05$ ), artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna penggunaan AINS jangka panjang terhadap kejadian penyakit ginjal kronik. Hasil penelitian pada pasien RSUD Arifin Achmad sejalan dengan hasil penelitian Delima, *et al* (2017) yang juga melaporkan nilai p 0,282 ( $p>0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan penggunaan AINS jangka panjang di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tidak menyebabkan penyakit ginjal kronik.

Nilai OR sebesar 2,19 artinya pasien yang menggunakan AINS mempunyai kemungkinan 2,19 kali berisiko untuk menderita penyakit ginjal kronik dibandingkan dengan pasien tidak

menggunakan AINS. Dengan nilai OR sebesar 2,19 dapat juga diinterpretasikan bahwa probabilitas pasien yang menggunakan AINS untuk menderita penyakit ginjal kronik adalah sebesar 68,6%. Hasil yang di peroleh dari penelitian di RSUD Arifin Achmad berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Supadmi dan Hakim (2012) di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta dimana terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan AINS dengan kejadian penyakit ginjal kronik ( $p = 0.048$ ) dan nilai OR 4,47. Hal ini mungkin disebabkan karena berbedanya karakteristik seseorang di suatu wilayah tertentu dalam menggunakan obat.

**Tabel 3.** Analisis faktor risiko riwayat penggunaan AINS terhadap kejadian penyakit ginjal kronik pada pasien di RSUD Arifin Achmad.

| Kategori             |                       | Penyakit Ginjal Kronik | Non Penyakit Ginjal Kronik | Jumlah | p     | OR    | p      |
|----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|--------|-------|-------|--------|
| Penggunaan AINS      | Ya                    | 8                      | 4                          | 12     | 0,218 | 2,19  | 68,80% |
|                      | Tidak                 | 42                     | 46                         | 88     |       |       |        |
| Frekuensi penggunaan | 1 x sehari/saat sakit | 4                      | 3                          | 7      | 0,576 | 0,33  | 24,80% |
|                      | 2 x sehari            | 4                      | 1                          | 5      |       |       |        |
| Lama penggunaan      | <1 tahun              | 5                      | 3                          | 8      | 1     | 0,556 | 35,70% |
|                      | 1-10 tahun            | 3                      | 1                          | 4      |       |       |        |

Penelitian di RSUD Arifin Achmad yang menyebabkan risiko penyakit ginjal kronik lebih kepada pasien yang menderita faktor risiko lainnya seperti DM dan hipertensi. Dari 50 pasien yang menderita penyakit ginjal kronik, 23 diantaranya menderita hipertensi, 7 diantaranya menderita Diabetes mellitus (DM), dan 7 diantaranya menderita hipertensi dan DM, dan sisanya menderita penyakit lainnya yang juga berisiko terhadap ginjal seperti lupus dan asam urat. Menurut penelitian yang dilakukan Sari dan Hisyam (2014), terdapat hubungan bermakna antara diabetes melitus tipe II dengan gagal ginjal kronik dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Sedangkan menurut pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI mengenai situasi penyakit ginjal kronis, hipertensi merupakan penyebab ke penyakit ginjal kronik ke 2 setelah DM.

Anti Inflamasi Nonsteroid (AINS) dapat menyebabkan hipertensi yang merupakan salah satu penyebab terbesar penyakit ginjal kronik. Penyakit ginjal kronik dapat diperburuk oleh penggunaan oleh penggunaan AINS karena obat ini menghambat sintesis prostaglandin dan prostasiklin, yaitu dua mediator yang berperan dalam vasodilatasi ginjal. Prostaglandin berfungsi menekan reabsorpsi natrium dan air, sedangkan prostasiklin berperan dalam merangsang ekskresi natrium. Ketika produksi kedua mediator ini terhambat akibat pemberian AINS menyebabkan terjadinya vasokonstriksi ginjal, peningkatan reabsorpsi natrium dan air, serta penurunan ekskresi natrium. Mekanisme tersebut pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah (White, 2009; Landefeld *et al.*, 2016).

Berdasarkan analisis bivariat frekuensi penggunaan AINS, diperoleh nilai p sebesar 1,000 ( $p > 0,05$ ) artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara frekuensi penggunaan AINS

terhadap penyakit ginjal kronik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan AINS dengan frekuensi 1 kali sehari/ saat sakit dan frekuensi 2 kali sehari terhadap kejadian penyakit ginjal kronik, hal ini disebabkan kemungkinan frekuensi penggunaan AINS dengan frekuensi 1 kali sehari/ saat sakit dan frekuensi 2 kali sehari sama ada yang menderita penyakit ginjal kronik dan tidak menderita penyakit ginjal kronik. Artinya frekuensi konsumsi minuman berenergi tidak mempengaruhi kejadian penyakit ginjal kronik.

Berdasarkan nilai OR 0,556 artinya pasien yang penggunaan AINS dengan frekuensi 1 kali sehari/ saat sakit mempunyai kemungkinan 0,556 kali lebih kecil berisiko untuk menderita penyakit ginjal kronik dibandingkan dengan pasien yang menggunakan AINS 2 kali sehari. Artinya dengan frekuensi 1 kali sehari/ saat sakit yang lebih banyak digunakan oleh responden dari pada frekuensi 2 kali sehari dapat menurunkan risiko kejadian penyakit ginjal kronik sebesar 0,556 kali. Dengan nilai OR sebesar 0,556 dapat juga diinterpretasikan bahwa probabilitas pasien yang menggunakan AINS 2 kali sehari untuk menderita penyakit ginjal kronik adalah sebesar 35,7%.

Berdasarkan analisis bivariat lama penggunaan AINS, diperoleh nilai p sebesar 0,576 ( $p > 0,05$ ) artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara lama penggunaan AINS terhadap penyakit ginjal kronik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara penggunaan AINS dengan lama konsumsi <1 tahun dan 1-10 tahun terhadap kejadian penyakit ginjal kronik, hal ini disebabkan karena pasien dengan lama konsumsi <1 tahun dan 1-10 tahun terhadap kejadian penyakit ginjal kronik sama ada yang menderita penyakit ginjal kronik dan tidak menderita penyakit ginjal kronik. Artinya lama penggunaan AINS tidak mempengaruhi kejadian penyakit ginjal kronik. Hasil yang di peroleh sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Supadmi dan Hakim (2012) di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta dimana tidak terdapat hubungan yang signifikan antara lama penggunaan AINS dengan kejadian penyakit ginjal kronik ( $p = 0.496$ ).

Berdasarkan nilai OR 0,33 artinya pasien yang menggunakan AINS dengan lama konsumsi <1 tahun mempunyai kemungkinan 0,33kali lebih kecil berisiko untuk menderita penyakit ginjal kronik dibandingkan dengan pasien yang menggunakan AINS dengan lama konsumsi 1-10 tahun. Artinya dengan lama penggunaan <1 tahun lebih banyak dikonsumsi oleh responden dari pada lama penggunaan 1-10 tahun dapat memperkecil risiko kejadian penyakit ginjal kronik sebesar 0,33 kali pada pasien yang menggunakan AINS. Dengan nilai OR sebesar 0,33 dapat juga diinterpretasikan bahwa probabilitas pasien yang Menggunakan AINS untuk menderita penyakit ginjal kronik adalah sebesar 24,8%.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pengambilan data dengan wawancara dan rekam medis, sehingga data yang dikumpulkan tergantung pada ketepatan ingatan pasien saat wawancara dilakukan. Selain itu, ada kemungkinan variabel lain yang memungkinkan menyebabkan risiko penyakit ginjal kronik yang tidak sepenuhnya dapat dikendalikan.

#### 4. KESIMPULAN

Penelitian mengenai analisis faktor risiko penggunaan antiinflamasi nonsteroid penyebab penyakit ginjal kronik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau dapat disimpulkan bahwa riwayat penggunaan AINS, frekuensi penggunaan AINS, dan lama penggunaan AINS terhadap kejadian penyakit ginjal kronik tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan nilai  $p > 0,05$  (0,218; 1,000, 0,576). Berdasarkan nilai OR menunjukkan kekuatan hubungan bahwa pasien yang memiliki riwayat penggunaan AINS jangka panjang 2,19 kali lebih besar berisiko menderita penyakit ginjal kronik, frekuensi penggunaan AINS 1 kali sehari/saat sakit berisiko 0,556 kali lebih kecil menderita penyakit ginjal kronik dan lama penggunaan AINS <1 tahun berisiko 0,576 kali lebih kecil menderita penyakit ginjal kronik di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

#### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan terhadap penelitian dan naskah ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Allison, S. J. (2013). Chronic kidney disease: The effect of age on CKD outcomes. *Nature Reviews Nephrology*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2012.256>.
- Arici, M. (2023). *Management of Chronic Kidney Disease: A Clinician's Guide*. Springer International Publishing. <https://books.google.co.id/books?id=X3IEAAQBAJ>
- Baker, M., & Perazella, M. A. (2020). NSAIDs in CKD: Are They Safe? *American Journal of Kidney Diseases*, 76(4), 546–557. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.023>
- Chen, I. J., Hsu, L. T., Lu, M. C., Chen, Y. J., Tsou, M. T., & Chen, J. Y. (2021). Gender Differences in the Association Between Obesity Indices and Chronic Kidney Disease among Middle-Aged and Elderly Taiwanese Population: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.737586>
- Delima, Tjitra, E., Tana, L., Halim, F.S., Ghani, L., Siswoyo, H., Idaiani, S., Andayasari, L., Widowati, L., Gitawati, R., Sihombing, M., Tjahja, I., Notohartoyo, Sintawati, Jovina, T.A., Karyana, M., Nugroho, P., Djoko, J., W., Sarwono, Agustin, H., Suh, S. & S. (2017). Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik :Studi Kasus Kontrol di Empat Rumah Sakit di Jakarta Tahun 2014. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(1), 17–26.
- Drożdżal, S., Lechowicz, K., Szostak, B., Rosik, J., Kotfis, K., Machoy-Mokrzyńska, A., Białecka, M., Ciechanowski, K., & Gawrońska-Szklarz, B. (2021). Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology Research and Perspectives*, 9(4), 1–7. <https://doi.org/10.1002/prp2.817>
- Elhafeez, S. A., Hegazy, R., Naga, Y., Wahdan, I., & Sallam, S. (2019). Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: An epidemiological study. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, 94(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s42506-018-0005-2>
- Engelbertz, C., Pinnschmidt, H. O., Freisinger, E., Reinecke, H., Schmitz, B., Fobker, M., Schmieder, R. E., Wegscheider, K., Breithardt, G., Pavenstädt, H., & Brand, E. (2021). Sex-specific differences and long-term outcome of patients with coronary artery disease and chronic kidney disease: the Coronary Artery Disease and Renal Failure (CAD-REF) Registry. *Clinical Research in Cardiology*, 110(10), 1625–1636. <https://doi.org/10.1007/S00392-021-01864-5>
- Glasscock, R., Delanaye, P., & El Nahas, M. (2015). An age-calibrated classification of chronic

- kidney disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(6), 559–560. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.6731>.
- Hidayati, T., Kushadiwijaya, H., & S. (2008). Hubungan Antara Hipertensi, Merokok Dan Minuman Suplemen Energi Dan Kejadian Penyakit Ginjal Kronik. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 24(2), 90–102.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Situasi Penyakit Gagal Ginjal Kronis*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Kepusuan Menteri Kesehatan RI Tentang Pedoman Tata Laksana Gagal Ginjal Kronik*. 1–289.
- Klomjit, N., & Ungprasert, P. (2022). Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Internal Medicine*, 101(May), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.003>
- Landefeld K., Gonzales H., & S. G. (2016). Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Case Reports*, 6(7), 1–3.
- Lefebvre, C., Hindié, J., Zappitelli, M., Platt, R. W., & Fillion, K. B. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: A systematic review of prescription practices and use in primary care. *Clinical Kidney Journal*, 13(1), 63–71. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz054>
- Lucas, G. N. C., Leitaõ, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., & Silva, G. B. Da. (2019). Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41(1), 124–130. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>
- Mallamaci, F., & Tripepi, G. (2024). Risk Factors of Chronic Kidney Disease Progression: Between Old and New Concepts. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 1–12. <https://doi.org/10.3390/jcm13030678>
- Mohammed, S., Oakley, L. L., Marston, M., Glynn, J. R., & Calvert, C. (2022). The association of breastfeeding with cognitive development and educational achievement in sub-Saharan Africa: A systematic review. *Journal of Global Health*, 12, 1–10. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04071>
- Morrow, G. (2022). Chronic kidney disease: diagnosis and management. *Practice Nurse*, 52(2), 30–35. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745.Chronic>
- Nelson, D. A., Marks, E. S., Deuster, P. A., O'Connor, F. G., & Kurina, L. M. (2019). Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Prescriptions with Kidney Disease among Active Young and Middle-aged Adults. *JAMA Network Open*, 2(2). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7896>
- Ortiz, A., Mattace-Raso, F., Soler, M. J., & Fouque, D. (2022). Ageing meets kidney disease. *Age and Ageing*, 51(8), 523–526. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac157>
- Sari, N., & Hisyam, B. (2014). Hubungan Antara Diabetes Melitus Tipe II Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik Di Rumah Sakit Pku Muhammadiyah Yogyakarta Periode Januari 2011–Oktober 2012. *JKKI*, 6(1), 11–18.
- Siegel, R. S. (2007). *NSAIDs-Induced Acute Hepatic and Renal Disease*, <http://www.med.ucla.edu/modules/wfsection/article.php?articleid=288>, diakses tanggal 1 september 2021.
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H. & W. (2018). Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstereoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(2), 109–117.
- Supadmi, W., & Hakim, L. (2012). Kaitan Penggunaan Obat Analgetik dan Anti Inflamasi NonSteroid Dengan Kejadian Gagal ginjal Kronik Pada Pasien Hemodialisis di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9, 2.
- Vosters, T. G., Kingma, F. M., Stel, V. S., van den Born, B.-J. H., Huisman, B. J. M. V, van

- Ittersum, F. J., Jager, K. J., Vogt, L., & van Valkengoed, I. G. M. (2024). Sex differences in CKD risk factors across ethnic groups. *Nephrology Dialysis Transplantation*, February, 1–4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae038>
- White W. (2009). Defining the Problem of Treating the Patient with Hypertension and Arthritis Pain. *The American Journal of Medicine*, 122(5A), 3–9.

## **Uji Toksisitas Akut Serbuk Instan Siput Onchidiid (*Onchidium typhae*) pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina Wistar**

*Acute Toxicity Test of Onchidiid Slug (*Onchidium typhae*) Instant Powder on Female Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)*

**Bambang Wijianto, Hariyanto IH\* dan Salsa Nabila Awlia**

Program Studi Farmasi, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia

\*Corresponding author: [hariyanto.ih@pharm.untan.ac.id](mailto:hariyanto.ih@pharm.untan.ac.id)

**Diterima:** 24 Oktober 2023; **Disetujui:** 22 Juli 2025; **Dipublikasi:** 21 Agustus 2025

### **Abstrak**

Siput onchidiid (*Onchidium typhae*) mempunyai aktivitas antioksidan, antijamur, dan antibakteri, serta kandungan alkaloid, steroid, saponin, asam amino bebas, dan protein yang tinggi. Efek farmakologis dan gizi tersebut menjadikan siput onchidiid memiliki potensi untuk dijadikan minuman fungsional dalam bentuk serbuk instan. Namun, toksisitas akut serbuk instan siput onchidiid harus dipastikan terlebih dahulu sebelum dapat digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi toksisitas akut dari serbuk instan siput onchidiid secara oral pada hewan uji dengan menggunakan Pedoman OECD No. 425, *Acute Oral Toxicity (AOT): Up-and-Down Procedure (UDP)*. Lima belas ekor tikus (*Rattus norvegicus*) betina dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok *Limit 2.000*, kelompok *Limit 5.000*, dan kelompok kontrol normal. Parameter yang diukur adalah LD<sub>50</sub>, berat badan, dan indeks organ sebagai data kuantitatif serta perilaku dan aktivitas motorik sebagai data kualitatif. Hasil penelitian menunjukkan LD<sub>50</sub> serbuk instan siput onchidiid lebih besar dari 5.000 mg/kgBB. Disamping itu, efek toksik tidak teramati pada berat badan, indeks organ, atau perilaku dan aktivitas motorik pada hewan uji. Hasil tersebut menunjukkan bahwa serbuk instan siput onchidiid memiliki LD<sub>50</sub> dalam kategori sediaan tidak toksik dan tidak menimbulkan efek toksik pada hewan uji.

**Kata kunci:** Minuman fungsional; OECD 425; *Up-and-Down Procedure (UDP)*

### **Abstract**

*Onchidiid slug (*Onchidium typhae*) possesses antioxidant, antifungal, and antibacterial activities and high contents of alkaloids, steroids, saponins, free amino acids, and proteins. These pharmacological and nutritional effects render the onchidiid sea slug a potential candidate for development as a functional beverage in an instant powder form. However, the acute toxicity of the instant powder must be evaluated before it can be consumed. This study employed the OECD Guideline No. 425, Acute Oral Toxicity (AOT): Up-and-Down Procedure (UDP) to determine the acute toxicity of the onchidiid sea slug instant powder. Fifteen female rats (*Rattus norvegicus*) were divided into three groups: Limit 2,000 group, Limit 5,000 group, and normal control group. The parameters measured were LD<sub>50</sub>, body weight, and organ indices as quantitative data, and behavior and motor activity as qualitative data. The results showed that the LD<sub>50</sub> of the onchidiid sea slug instant powder was greater than 5,000 mg/kgBW. No toxic effects were observed on the test animals' body weight, organ indices, or*

*behavior and motor activity. These results indicate that the onchidiid sea slug instant powder has an LD50 in the non-toxic category and does not induce toxic effects in the test animals.*

**Keywords:** *Functional beverage; OECD 425; Up-and-Down Procedure (UDP)*

## 1. PENDAHULUAN

Siput onchidiid dari spesies typhae (*O. typhae*) merupakan gastropoda dari famili Onchidiidae (Dayrat *et al.*, 2016). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa siput onchidiid memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 92,045 yang dikategorikan antioksidan kategori kuat (Kemuning *et al.*, 2022). Penelitian Wijianto *et al.* (2022) menemukan bahwa siput onchidiid mengandung alkaloid, steroid, saponin, dan asam amino bebas. Selain itu, siput onchidiid juga memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur terhadap *s. aureus*, *e. coli*, dan *c. albicans* dengan nilai inhibisi berturut-turut adalah 82±0,01%; 85,8±0,01%; dan 85±0,01%. Uji proksimat pada serbuk siput onchidiid menunjukkan kandungan yang kaya akan protein sebesar 67,88% (Wijianto *et al.*, 2022). Efek farmakologis dan kandungan protein yang tinggi menjadikan siput onchidiid sebagai sumber daya berharga yang berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai produk pangan fungsional.

Di dunia yang serba cepat saat ini, masyarakat semakin menuntut produk yang mudah digunakan dan praktis. Hal ini juga berlaku pada pangan fungsional. Pangan fungsional dapat cepat dan mudah disiapkan, mudah larut dalam air, dan memiliki umur simpan yang lama. Itu sebabnya pangan fungsional instan begitu populer. Salah satu produk pangan fungsional yang berbentuk instan adalah serbuk (Putri & Amrizal, 2020).

Siput onchidiid merupakan salah satu bahan potensial untuk dijadikan bubuk instan pangan fungsional, namun harus dipastikan keamanan dan manfaatnya sebelum dapat digunakan (Pengawasan Klaim dalam Label dan Iklan Pangan Olahan, 2011). Untuk mencapai hal tersebut, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mewajibkan semua bahan dan zat, baik yang ditujukan untuk digunakan manusia atau hewan, menjalani uji praklinis dan klinis. Uji praklinis merupakan tahapan yang menilai keamanan dan khasiat suatu zat uji dengan melakukan uji toksisitas dan aktivitas (Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo, 2022).

Uji toksisitas akut merupakan uji praklinis yang diwajibkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) untuk mengukur dosis suatu bahan dan zat yang dapat menimbulkan efek toksik pada manusia (Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo, 2022). Uji toksisitas akut mengukur dosis suatu bahan atau zat yang diperkirakan dapat membunuh 50% hewan uji. Dosis ini disebut *Lethal Dose* (LD<sub>50</sub>). Data kuantitatif yang dipergunakan berupa data LD<sub>50</sub>, berat badan dan indeks organ, serta perilaku dan aktivitas motorik sebagai data kualitatifnya (Adi Sasmito *et al.*, 2015; Mustapa *et al.*, 2018; Siswadi & Saragih, 2018).

Belum ada penelitian yang dipublikasikan yang memuat mengenai toksisitas akut siput onchidiid, terutama setelah diolah menjadi produk seperti serbuk instan. Saat ini, hanya ada pengalaman empiris bahwa masyarakat tidak mengonsumsi siput onchidiid karena dikenal memiliki lendir yang beracun dan hanya menggunakannya sebagai terapi untuk penyembuhan luka luar. Hal tersebut juga dinyatakan pada penelitian sebelumnya bahwa Famili Onchidiidae

dianggap beracun (Wijianto *et al.*, 2022). Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk menguji toksisitas akut dengan sampel serbuk instan siput onchidiid pada hewan uji yakni tikus betina galur Wistar. Pengujian akan dilakukan dengan memberikan hewan uji dosis tunggal serbuk instan secara per oral, sesuai dengan Pedoman OECD No. 425.

## 2. BAHAN DAN METODE

### 2.1. Bahan

Serbuk instan siput onchidiid diperoleh dari Laboratorium Teknologi, Fakultas Kedokteran, Program Studi Farmasi, Universitas Tanjungpura, Pontianak dengan bahan utama berupa siput onchidiid yang diperoleh dari Perairan Temajuk, Sambas. Proses pembuatannya meliputi pencucian dan pemisahan daging dari jeroan siput, kemudian daging siput direbus, dihaluskan, dan disaring. Jahe dan jeruk nipis juga diproses serupa. Kemudian, filtrat dari semua bahan dicampur dengan tween 80, maltodekstrin, dan dekstrosa sesuai formula (Tabel 1). Campuran tersebut dikeringkan menggunakan metode *foam mat drying* pada suhu 70-80°C selama 15-20 menit. Setelah itu, serbuk instan dihaluskan, disaring menggunakan mesh 60, dan dievaluasi. Evaluasi meliputi kadar air, waktu, dan pH. Jahe dan jeruk didapat dari Pasar Flamboyan, Pontianak. Bahan kimia seperti alkohol, akuades, kloroform dan asam pikrat diperoleh dari Nusa Kimia, Pontianak. Tween80 (batch 38133), dekstrosa (merek LIHUA *food grade*, batch 20171015), dan maltodekstrin (merek LIHUA *food grade* batch 20220409) diperoleh dari Nitra Kimia. Pakan hewan uji yang digunakan yaitu Charoen Pokphand 551 (CP 551) yang diproduksi oleh PT Charoen Pokphand Indonesia, Tbk.

### 2.2. Hewan uji

Tikus betina Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 8-12 minggu dengan berat badan sekitar 120-150 g diperoleh dari Peternakan Tikus di Jalan Purnama II Gang Purnama Indah 2 Nomor 12 Pontianak. Tikus diaklimatisasi selama 1 minggu, diberikan penomoran pada punggungnya menggunakan asam pikrat, dan dijaga kesehatannya dengan diberikan pakan dan minum setiap hari serta dijaga lingkungan kandang dengan dibersihkan 3 hari sekali. Penelitian ini telah ditinjau secara etik dan disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang dibuktikan dengan Surat Nomor 3188/UN22.9/PG/2023.

### 2.3. Pembuatan sediaan uji

Serbuk siput onchidiid instan yang dibuat menjadi sediaan uji diformulasikan berdasarkan Tabel 1. Penggunaan maltodekstrin sebagai bahan pengisi didasarkan pada penelitian Putri & Amrizal (2020) yang menghasilkan kadar air 4,9% pada formulasi minuman fungsional serbuk instan dari Brunok (*Acaudina molpadioides*) dengan metode yang sama (Putri & Amrizal, 2020). Tween 80 pada formula didasarkan pada penelitian Purbasari (2019) yang menghasilkan kadar air 4,46% pada bubuk susuk kedelai instan dengan tween 80 1%. (Purbasari, 2019) Penambahan jahe dan jeruk nipis diharapkan membuat sediaan uji lebih diterima, seperti pada penelitian Putri *et al.* (2013) yang menghasilkan rasa dan aroma minuman serbuk lintah laut (*Discodoris* sp.) disukai panelis (Putri *et al.*, 2013). Selain pertimbangan formulasi, toksisitas

bahan-bahan tambahan yang telah diuji juga dipertimbangkan. (Rong *et al.*, 2009) Uji toksisitas akut dan subakut pada tikus menunjukkan bahwa jahe (*Zingiber officinale*) dalam formulasi ekstrak standar tidak menyebabkan kematian pada dosis hingga 5000 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB, sedangkan NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect level) ditetapkan pada 1000 mg/kgBB dalam uji kronis (Plengsuriyakarn & Na-Bangchang, 2020). Dosis jeruk nipis yang tidak toksik pada tikus adalah 3 g/kgBB, sedangkan LD50 pada tikus Wistar adalah 54,8 ml/kgBB (Ezeigwe *et al.*, 2022). Tidak ada tanda-tanda kelainan histopatologik lambung tikus yang diberikan jeruk nipis 0,5-1,56 ml/hari selama 7 hari (Laomo *et al.*, 2016). Dekstrosa memiliki LD50 25,8 g/kgBB pada tikus, maltodekstrin tidak mengiritasi dan tidak beracun, dan tween 80 memiliki LD50 25 g/kgBB pada tikus dan perkiraan asupan harian yang dapat diterima 25 mg/kgBB (Rowe *et al.*, 2009).

Sediaan uji dibuat dengan melarutkan serbuk dalam air suling. Kemudian, sediaan diaduk hingga homogen. Sediaan uji disiapkan dalam dua dosis: 2.000 dan 5.000 mg/kgBB, sesuai dengan OECD Test No. 425: *Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure* (2022) (Test No. 425: *Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure*, 2022).

**Tabel 1.** Formulasi serbuk instan siput onchidiid (*Onchidium typhae*).

| Nama Bahan                     | Kuantitas (%) |
|--------------------------------|---------------|
| Filtrat daging siput onchidiid | 20            |
| Filtrat jahe                   | 35            |
| Filtrat jeruk nipis            | 24            |
| Tween 80                       | 1             |
| Maltodekstrin                  | 18,69         |
| Dekstrosa                      | 11,31         |

#### 2.4. Kelompok perlakuan hewan uji

Hewan uji berupa tikus sebanyak 15 ekor secara acak dibagi menjadi 3 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 hewan uji. Terdapat kelompok yang menerima sediaan uji dengan dosis 2.000 dan 5.000 mg/kgBB, serta kelompok lainnya menerima akuades sebagai kontrol normal. Volume sediaan uji yang diterima setiap hewan uji disesuaikan dengan berat badan. Misalnya, jika berat badan hewan uji adalah 150 gram dan diberikan dosis 5.000 mg/kgBB, maka 750 mg serbuk akan dilarutkan dalam 1,5 mL air suling dan diberikan kepada hewan uji.

#### 2.5. Uji toksisitas akut oral

Uji toksisitas akut oral dilakukan sesuai dengan Pedoman OECD No. 425, AOT: UDP. Pengujian dimulai dengan Limit Test 2.000, dimana lima hewan uji menerima dosis tunggal 2.000 mg/kgBB sediaan uji. Jika 3 atau lebih hewan uji mati, maka dilakukan Main Test. Jika tidak ada hewan uji yang mati dalam 14 hari, maka dilakukan Limit Test 5.000.

Limit Test 2.000 dilakukan dengan memberikan sediaan uji kepada 1 hewan uji terlebih dahulu. Jika hewan uji tersebut tidak mengalami kematian, 4 hewan uji tambahan diberi dosis secara berturut-turut sehingga total ada 5 hewan yang diuji. Namun, jika 3 hewan uji mati, Limit

*Test* dihentikan dan *Main Test* dilakukan untuk menentukan LD50. Jika 3 atau lebih hewan uji bertahan hidup, maka dapat disimpulkan bahwa LD50 sebesar 2.000 mg/kgBB.

*Main Test* dilakukan saat 3 atau lebih hewan uji mengalami kematian pada *Limit Test* 2.000. Hewan uji pertama menerima dosis dibawah 2.000 mg/kgBB. Jika hewan uji ini bertahan hidup, maka hewan uji kedua menerima dosis yang lebih tinggi. Namun, jika hewan uji pertama mati atau hampir mati, hewan uji kedua menerima dosis yang lebih rendah. Besarnya kenaikan atau penurunan dosis untuk hewan uji kedua dihitung menggunakan *software* AOT425StatPgm. Pengujian dihentikan jika a) tiga hewan berturut-turut bertahan hidup pada dosis tertinggi; atau b) lima pembalikan dalam 6 hewan uji berturut-turut; atau c) empat hewan mengikuti pembalikan pertama dan rasio kemungkinan melebihi nilai kritis.

*Limit Test* 5.000 dilakukan dengan memberikan sediaan uji kepada 1 hewan. Jika hewan uji tersebut bertahan hidup, dosis kemudian diberikan kepada 2 hewan tambahan. Namun, jika hewan uji tersebut mati, dilakukan *Main Test*. Jika kedua hewan tersebut tetap hidup, maka dapat disimpulkan bahwa LD50 adalah 5.000 mg/kgBB, dan uji dihentikan. Namun, jika satu atau kedua hewan mati, dosis diberikan kepada 2 hewan tambahan. Jika 1 hewan uji mati dan lainnya masih hidup, maka pengujian akan terus dilakukan untuk melihat kemungkinan kematian lainnya.

## 2.6. Pengamatan perilaku dan aktivitas motorik hewan uji

Hewan uji diamati perilaku dan aktivitas motoriknya pada jam 0, 0,5, 1, 2, dan 24 jam setelah diberikan larutan uji. Jika hewan uji tidak mati, maka hewan uji tersebut diamati selama 14 hari lagi. Pengamatan perilaku dan aktivitas motorik juga dilakukan sebelum hewan diterminasi. Pengamatan perilaku meliputi pernapasan, kejang, refleks, tanda-tanda okular, air liur, dan tanda-tanda pencernaan. Hewan uji yang sekarat, menunjukkan kesakitan yang parah, atau tampak menderita akan diterminasi dan dihitung mati. Hewan yang ditemukan mati juga dihitung mati (Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo, 2022).

## 2.7. Indeks organ hewan uji

Semua hewan uji diterminasi dengan cara euthanasia menggunakan inhalasi kloroform. Organ-organ hewan uji seperti jantung, paru-paru, hati, ginjal, dan limpa, kemudian diangkat melalui pembedahan dan ditimbang. Berat masing-masing organ dicatat untuk setiap hewan uji (Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo, 2022). Sebelum ditimbang dan dihitung indeks organnya, organ tersebut dikeringkan dengan kertas penyerap.

## 2.8. Berat badan hewan uji

Berat badan hewan uji ditimbang sebelum diberikan sediaan uji dan sehari sekali setelahnya sampai mati atau diterminasi. Menimbang berat badan hewan uji penting untuk menentukan kesehatannya dan melacak perubahan berat badannya dari waktu ke waktu (Ballesteros-Ramírez *et al.*, 2024; Utami *et al.*, 2018). Pada akhir penelitian, hewan uji yang masih hidup ditimbang dan kemudian diterminasi. Berat badan dihitung dan dicatat, baik jika terjadi peningkatan atau penurunan berat badan.

## 2.9. Analisis data

Data yang dikumpulkan akan bersifat kualitatif dan kuantitatif. Data kualitatif akan mencakup observasi perilaku dan aktivitas motorik hewan uji. Data kuantitatif akan mencakup LD<sub>50</sub>, berat badan, dan nilai indeks organ. Nilai LD<sub>50</sub> dihitung menggunakan program AOT425StatPgm. Untuk menghitung LD<sub>50</sub>, dosis sediaan uji dan respons hewan uji (hidup atau mati) akan dimasukkan ke dalam program AOT425StatPgm satu per satu. Program kemudian akan menghitung hubungan dosis-respons untuk memberikan perkiraan nilai LD<sub>50</sub> (*User Documentation for the AOT425StatPgm, 2003*). Data berat badan dan indeks organ dianalisis menggunakan *software Statistical Product and Service Solutions (SPSS) versi 29.0 for Windows* dengan menggunakan analisis ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1. Hasil uji toksisitas akut oral

Hasil pengamatan pada *Limit Test* 2.000 selama 24 jam pertama dan 14 hari selanjutnya tidak ditemukan kematian pada hewan uji pertama, sehingga uji dilanjutkan menggunakan 4 hewan uji tambahan. Sama seperti pada hewan uji pertama, kematian juga tidak ditemukan pada 4 hewan uji tambahan. Berdasarkan hasil tersebut, maka pengujian dilanjutkan dengan *Limit Test* 5.000 dan tidak dilakukan *Main Test*.

**Tabel 2.** Hasil *Limit Test* toksisitas akut serbuk instan siput onchidiid pada tikus betina berdasarkan dosis dan respons selama 14 hari pengamatan.

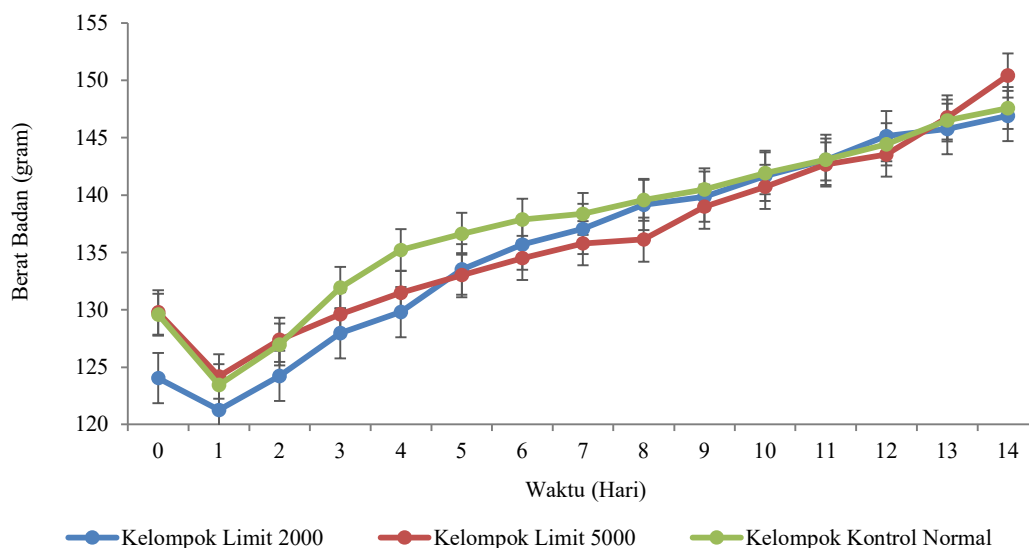
| Kelompok           | Dosis (mg/kgBB) | N | Respons Hewan Uji |      |
|--------------------|-----------------|---|-------------------|------|
|                    |                 |   | Hidup             | Mati |
| <i>Limit</i> 2.000 | 2.000           | 5 | 5                 | 0    |
| <i>Limit</i> 5.000 | 5.000           | 5 | 5                 | 0    |
| Kontrol normal     | 0               | 5 | 5                 | 0    |

*Limit Test* 5.000 dilakukan dengan prosedur yang sama seperti *Limit Test* 2.000. Dari 5 hewan uji tersebut tidak ada yang mati pada *Limit Test* 5.000 (Tabel 2). Hasil *Limit Test* 5.000 dianalisis menggunakan software AOT425StatPgm, diperoleh hasil bahwa LD<sub>50</sub> serbuk instan siput onchidiid lebih besar dari 5.000 mg/kgBB. Menurut BPOM, sediaan uji dengan LD<sub>50</sub> lebih besar dari 5.000 mg/kgBB tergolong tidak toksik (Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo, 2022).

### 3.2. Hasil pengamatan berat badan hewan uji

Berat badan hewan uji ditimbang sebelum diberikan larutan uji dan dilakukan setiap hari selama 14 hari, baik pada kelompok dosis dan kelompok kontrol normal. Berat badan hewan uji pada semua kelompok mengalami penurunan pada hari ke-1 setelah diberikan larutan uji, namun kemudian meningkat secara progresif hingga hari ke-14 (Gambar 1).

Perubahan berat badan hewan uji (Gambar 1) digunakan sebagai dasar perhitungan persentase kenaikan berat badan. Analisis statistik persentase kenaikan berat badan antar kelompok (Gambar 2) menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ).



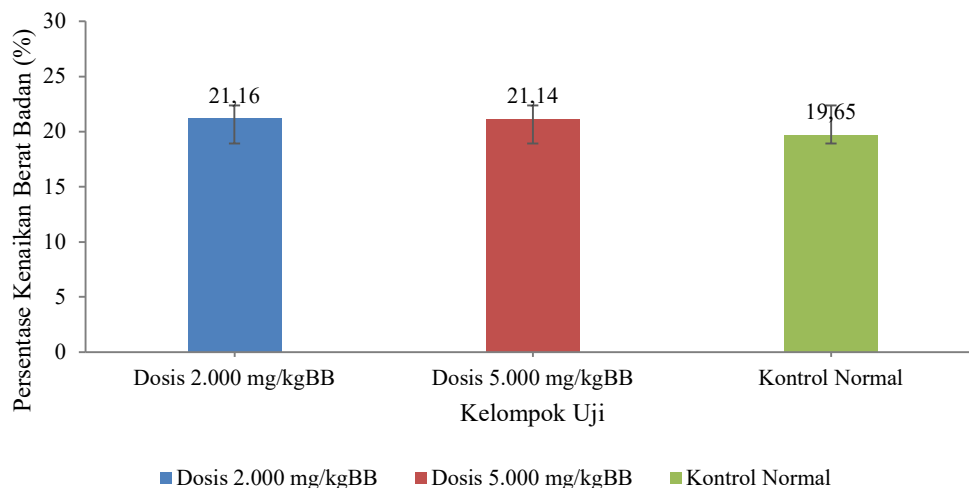
**Gambar 1.** Perubahan berat badan tikus betina galur Wistar pada kelompok kontrol normal, dosis 2.000 mg/kgBB, dan dosis 5.000 mg/gBB setelah pemberian serbuk instan siput onchidiid (*Onchidium typhae*) selama 14 hari pengamatan (n = 15).

Penurunan berat badan pada hari pertama setelah pemberian larutan uji tidak dapat dikaitkan dengan efek toksiknya. Hal ini dikarenakan penurunan terjadi baik pada kelompok dosis maupun kelompok kontrol normal, dan persentase penurunannya hanya sebesar 2,30% pada kelompok dosis 2.000 mg/kgBB dan 4,49% pada kelompok dosis 5.000 mg/kgBB. Sementara persentase penurunan sesaat dalam sehari yang menjadi tanda ketoksikan adalah lebih dari 20% (Madiah *et al.*, 2017; Guidance Document No. 116 on The Design and Conduct of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting TG 451, 452, 453, 2010; Yunita *et al.*, 2019). Penurunan berat badan yang terjadi pada hari ke-1 lebih mungkin disebabkan oleh proses adaptasi terhadap stres setelah perlakuan. Hal ini didukung oleh penelitian yang menyatakan bahwa penurunan berat badan sesaat selama 1 hari bukan disebabkan oleh efek toksik, namun merupakan bentuk respons tubuh terhadap stres setelah perlakuan (Angelina *et al.*, 2018; Yunita *et al.*, 2019).

Berat badan hewan uji pada semua kelompok kembali meningkat pada hari ke 2 sampai ke 14 setelah pemberian larutan uji. Pertambahan berat badan ini tidak dapat dikaitkan dengan efek larutan uji karena hal ini juga terjadi pada kelompok kontrol normal. Kondisi ini diduga disebabkan oleh proses metabolisme yang normal, khususnya dalam pemrosesan nutrisi seperti lipid, karbohidrat, dan protein, yang memegang peranan utama dalam mendukung berbagai fungsi fisiologis tubuh hewan uji (Amenya *et al.*, 2016; Saleem *et al.*, 2017). Metabolisme yang normal di dalam tubuh hewan uji dapat berasal dari nutrisi yang dimiliki oleh pakan yang diberikan, yaitu Charoen Pokphand (CP) 551 (Saleem *et al.*, 2017). Hal ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa CP 551 meningkatkan bobot badan hewan uji sebesar 88,29% per bulan dibandingkan dengan bobot badan awal, sedangkan pertambahan bobot

hewan uji yang diberikan pakan ampas tahu hanya sebesar 82,69% (Jaya *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil pengamatan berat badan dapat disimpulkan bahwa larutan uji tidak berpengaruh terhadap perubahan berat badan hewan uji.

Pertambahan berat badan hewan uji tidak berbeda signifikan antar kelompok. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk instan siput onchidiid tidak mengganggu pertambahan berat badan, sesuai dengan temuan yang melaporkan tidak ada perbedaan berat badan yang signifikan antara kelompok dosis dan kelompok kontrol (Ningsih *et al.*, 2017).



**Gambar 2.** Persentase kenaikan berat badan tikus betina galur Wistar pada kelompok kontrol normal, dosis 2.000 mg/kgBB, dan dosis 5.000 mg/gBB setelah 14 hari setelah pemberian serbuk instan siput onchidiid (*Onchidium typhae*) dibandingkan hari ke - 1 (n = 15).

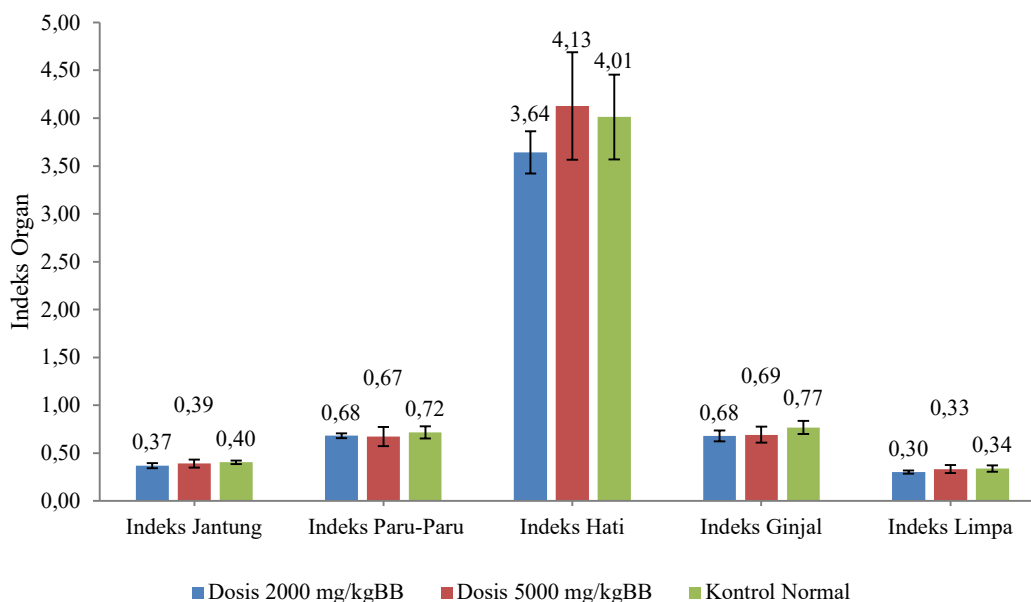
### 3.3. Hasil pengamatan indeks organ hewan uji

Hewan uji dilakukan terminasi dengan cara inhalasi kloroform pada hari ke-14 setelah diberikan larutan uji. Beberapa organ kemudian ditimbang dari hewan uji yang diterminasi untuk mendapatkan data indeks organ. Hasil penimbangan organ dan perhitungan indeks organ (Gambar 3). Hasil uji *one way* ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok dosis dan kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ).

Indeks organ merupakan perbandingan antara berat suatu organ dengan berat badan hewan uji. Berat badan dan berat organ saling berkorelasi, dan pertambahan berat badan dapat disertai dengan pembengkakan organ (Ballesteros-Ramírez *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2019). Indeks organ hewan uji pada kelompok dosis tidak berbeda signifikan dengan indeks organ hewan uji pada kelompok kontrol normal, hal ini menunjukkan tidak terjadi pembengkakan pada organ hewan uji.

Indeks organ hewan uji yang tidak berbeda signifikan antar kelompok menunjukkan bahwa tidak terjadi pembengkakan atau kerusakan organ. Hal ini sejalan dengan temuan penelitian yang menunjukkan bahwa hewan uji yang mengalami kematian akibat sediaan uji memiliki indeks hati yang berbeda signifikan dengan kelompok kontrol dan mengalami kerusakan hati berupa penurunan hepatosit serta kerusakan vena sentral (Katrin *et al.*, 2014).

Selain itu, temuan ini juga didukung oleh penelitian lain yang menemukan bahwa hewan uji dengan tanda toksisitas mempunyai indeks lambung dan paru yang berbeda signifikan dengan kelompok kontrol (Nirwanto *et al.*, 2017). Oleh karena itu, tidak adanya perbedaan indeks organ yang signifikan antar kelompok pada penelitian ini menunjukkan bahwa serbuk instan siput onchidiid tidak menyebabkan kerusakan organ.



**Gambar 3.** Diagram indeks organ (jantung, paru-paru, hati, ginjal, dan limpa) tikus betina galur Wistar setelah pada kelompok kontrol normal, dosis 2.000 mg/kgBB, dan dosis 5.000 mg/gBB setelah 14 hari setelah pemberian serbuk instan siput onchidiid (*Onchidium typhae*).

### 3.4. Hasil pengamatan perilaku dan aktivitas motorik hewan uji

Laju pernapasan hewan uji pada kedua kelompok dosis melambat pada menit ke-30 hingga jam ke-2 setelah diberikan larutan uji, namun pulih kembali pada jam ke-24. Pada kelompok kontrol normal, laju pernapasan melambat pada menit ke-30 dan berakhir pada jam pertama. Hasil pengamatan perilaku dan aktivitas motorik disajikan pada Tabel 3.

Hewan uji pada kelompok dosis 2.000 dan 5.000 mg/kgBB muncul gejala toksik berupa feses lunak dan encer pada menit ke-30 hingga jam ke-24 setelah mendapat larutan uji, dan hal ini berlanjut hingga hari ke-14. Selain feses lunak dan encer, terjadi pula diuresis pada kelompok dosis 2.000 mg/kgBB terjadi pada menit ke-30 hingga jam ke-24 jam setelah diberikan larutan uji dan masih ditemukan pada hari ke-14. Pada kelompok dosis 5.000 mg/kgBB, diuresis terjadi pada jam ke-1 hingga ke-24 setelah menerima larutan uji. Tidak ada efek toksik lainnya, seperti perubahan aktivitas motorik, kejang, refleks, tanda-tanda okular, air liur, emesis, atau perubahan kulit, yang diamati pada kelompok kontrol normal atau kelompok dosis.

Perubahan kecepatan pernapasan pada hewan uji tidak dapat dikaitkan dengan efek toksik dari sediaan uji. Hal tersebut karena perubahan kecepatan pernapasan terjadi pada semua kelompok. Begitu pula pada terjadinya pengeluaran kotoran yang lunak dan berair dan emesis

yang terjadi pada kedua kelompok dosis. Hal tersebut tidak dapat dinyatakan sebagai pengaruh dari serbuk instan siput onchidiid, karena hanya terjadi pada 20-40% hewan uji pada masing-masing kelompok, sehingga tidak dapat mencirikan keadaan kelompok. Tetapi, kotoran yang lunak dan berair serta emesis sendiri merupakan gejala toksik yang dapat terjadi akibat aktivasi saraf parasimpatis. Sistem saraf parasimpatis dapat merangsang sistem pencernaan. Akibatnya, feses dan urine lebih mudah keluar (Devi *et al.*, 2016).

Perubahan abnormal pada perilaku dan aktivitas motorik hewan uji tidak ditunjukkan selama proses pengujian (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa sediaan uji tidak memberikan efek toksik pada perilaku dan aktivitas motorik hewan uji. Perubahan abnormal pada perilaku dan aktivitas motorik sendiri merupakan tanda terjadinya toksisitas. Hal ini sejalan dengan penelitian bahwa hewan uji yang mengalami ketoksikan hingga kematian akan mengalami perubahan abnormal pada perilaku dan aktivitas motorik (Nurfaat & Indriyati, 2016). Selain itu, temuan ini juga didukung oleh penelitian lain yang menyatakan bahwa hewan uji yang mengalami ketoksikan akan mengalami perubahan yaitu berupa adanya refleks terkejut dan kesulitan bernapas, sebelum terjadi kematian (Devi *et al.*, 2016). Dengan demikian, hasil pengamatan perilaku dan aktivitas motorik hewan uji menunjukkan bahwa sediaan uji tidak memberikan efek toksik pada perilaku dan aktivitas motorik.

**Tabel 3.** Hasil pengamatan perilaku dan aktivitas motorik tikus betina galur Wistar pada 14 hari selama 14 hari pengamatan setelah pemberian larutan uji serbuk instan siput onchidiid (n = 15).

|                    | Observasi Klinis                 | Hasil Pengamatan  |
|--------------------|----------------------------------|---|
| Pernapasan         | Perubahan kecepatan pernapasan   | Ditemukan pada semua kelompok, perlambatan kecepatan pernapasan |
| Aktivitas motorik  | Tidak bersolek                   | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | Somnolen                         | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | Anestesi                         | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | Katalepsi                        | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | Jalan jinjit dan melompat        | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
| Konvulsi           | Tremor                           | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | Kejang                           | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
| Refleks            | <i>Primal</i>                    | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | <i>Righting</i>                  | Ditemukan pada semua kelompok                                   |
|                    | <i>Myotatic</i>                  | Ditemukan pada semua kelompok                                   |
| Tanda-tanda okular | Kaget                            | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
|                    | Lakrimasi                        | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
| Air liur           | Sekresi air liur yang berlebihan | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
| Kotoran            | Padat dan kering                 | Ditemukan pada semua kelompok                                   |
|                    | Lunak dan berair                 | Ditemukan pada kedua kelompok dosis                             |
| Emesis             | Muntah                           | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |
| Diuresis           | Buang air kecil                  | Ditemukan pada semua kelompok                                   |
| Kulit              | Edema                            | Tidak ditemukan pada semua kelompok                             |

#### 4. KESIMPULAN

Pemberian serbuk instan siput onchidiid (*Onchidium typhae*) hingga dosis 5.000 mg/kgBB tidak menimbulkan kematian sehingga nilai LD<sub>50</sub> > 5.000 mg/kgBB dan tergolong

tidak toksik, namun menimbulkan gejala toksik berupa feses lunak dan encer, dan diuresis pada 20-40% hewan uji. Hingga dosis 5.000 mg/kgBB tidak terjadi perubahan pada parameter berat badan, indeks organ serta parameter kualitatif berupa perilaku dan aktivitas motorik pada tikus betina Wistar.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Program Studi Farmasi Universitas Tanjungpura atas izin penggunaan Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Hewan beserta fasilitas penunjang penelitian.

### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Adi Sasmito, W., Dwi Wijayanti, A., Fitriana, I., & Wikan Sari, P. (2015). Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal pada Mencit Berdasarkan Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD). *Jurnal Sain Veteriner*, 33(2), 234–239.
- Amenya, H. Z., Mbaria, J. M., Thaiyah, A. G., Thoithi, G. N., & Gathumbi, P. K. (2016). A 56-Day Oral Toxicity Study of the Aqueous Extract of *Rapanea melanophloeos* (L.) Mez in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/7403087>.
- Angelina, M., Hartati, S., Dewijanti, I. D., Banjarnahor, S. D. S., & Meilawati, L. (2018). Penentuan LD50 Daun Cinco (*Cyclea barbata* Miers.) pada Mencit. *Makara Journal of Science*, 12(1), 23–26. <https://scholarhub.ui.ac.id/science>.
- Ballesteros-Ramírez, R., Lasso, P., Urueña, C., Saturno, J., & Fiorentino, S. (2024). Assessment of Acute and Chronic Toxicity in Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) and New Zealand Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of an Enriched Polyphenol Extract Obtained from *Caesalpinia spinosa*. *Journal of Toxicology*, 2024, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2024/3769933>.
- Dayrat, B., Goulding, T. C., Apte, D., Bhave, V., Comendador, J., Quang, N. X., Tan, S. K., & Tan, S. H. (2016). Integrative Taxonomy of the Genus *Onchidium* Buchannan, 1800 (Mollusca, Gastropoda, Pulmonata, Onchidiidae). *ZooKeys*, 2016(636), 1–40. <https://doi.org/10.3897/zookeys.636.8879>.
- Devi, P., Revathi, K., & Raghunathan, C. (2016). Acute and Sub Acute Toxicity Study of Ethanolic Extract of *Plakobranthus ocellatus* on Female Wistar Rats. *International Journal of Pure & Applied Bioscience*, 4(6), 143–152. <https://doi.org/10.18782/2320-7051.2410>.
- Ezeigwe, O. C., Ani, O. N., & Okafor, M. C. (2022). Toxicological Studies of Citrus aurantifolia Fruit Juice in Wistar Rats. *Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*, 38–47. <https://doi.org/10.9734/ajbgmb/2022/v10i430251>.
- Guidance Document No. 116 on The Design and Conduct of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting TG 451, 452, 453 (2010).

- Jaya, K. I. P. G. A. S., Mahardika, I. G., & Suasta, I. M. (2015). Pengaruh Penggantian Ransum Komersial dengan Ampas Tahu Terhadap Penampilan Babi Ras. *Peternakan Tropika*, 3(3), 482–491.
- Katrin, E., Andayani, W., Susanto, & Winarno, H. (2014). Pengaruh Iradiasi Gamma pada Toksisitas Akut Oral Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber officinale*). *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop Dan Radiasi*, 10(1), 55–70.
- Kemuning, G. I., Wijianto, B., & Fahrurroji, A. (2022). Uji Antioksidan Ekstrak Metanol Siput Ochidiid (*Ochidium typhae*) dengan Metode DPPH. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 2(3), 130–139. <https://journal.amikveteran.ac.id/index.php/>.
- Laomo, S., Loho, L. L., & Kairupan, C. F. (2016). Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Air Perasan Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*). *Jurnal E-Biomedik (EBm)*, 4(2). <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/ebiomedik/article/view/15016>.
- Madihah, Ratningsih, N., Malini, D. M., Faiza, A. H., & Iskandar, J. (2017). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Buah Jengkol (*Archidendron pauciflorum*) terhadap Tikus Wistar Betina. *Pros. Sem. Nas. Masy. Biodiv. Indon.*, 33–38. <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m030107>.
- Mustapa, M. A., Tuloli, T. S., & Mooduto, A. M. (2018). Uji Toksisitas Akut yang Diukur dengan Penentuan LD50 Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Menggunakan Metode Thompson-Weil. *FRONTIERS: Jurnal Sains Dan Teknologi*, 1. <https://doi.org/10.36412/frontiers/001035e1/april201801.10>.
- Ningsih, S., Agustini, K., & Damayanti, R. (2017). Uji Toksisitas Subkronik Kombinasi Ekstrak Daun Uncaria gambir dan *Caesalpinia sappan*. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 7(1), 34–45. <https://doi.org/10.22435/jki.v7i1.5690.34-45>.
- Nirwanto, Eriadi, A., & Arifin, H. (2017). Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L) R. M. King & H. Rob) pada Mencit Putih Jantan. *Medical and Health Science Journal*, 1(2), 31–40.
- Nurfaat, D. L., & Indriyati, W. (2016). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Benalu Mangga (*Dendrophthoe petandra*) Terhadap Mencit Swiss Webster. *IJPST*, 3(2), 53–65.
- Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo, Pub. L. No. Nomor 10 (2022).
- Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 30 Tahun 2023 tentang Pedoman Klaim Khasiat Obat Bahan Alam, Pub. L. No. 30 Tahun 2023, Berita Negara Republik Indonesia (2023).
- Plengsuriyakarn, T., & Na-Bangchang, K. (2020). Preclinical Toxicology and Anticholangiocarcinoma Activity of Oral Formulation of Standardized Extract of *Zingiber Officinale*. *Planta Medica*, 86(02), 104–112. <https://doi.org/10.1055/a-1037-4081>.
- Purbasari, D. (2019). Aplikasi Metode Foam-Mat Drying dalam Pembuatan Bubuk Susu Kedelai Instan. *Jurnal Argoteknologi*, 13(01), 52–61. <https://doi.org/10.19184/j-agt.v13i01.9253>.
- Putri, R. M. S., & Amrizal, S. N. (2020). Optimasi Formula Minuman Fungsional Serbuk Instan dari Brunok (*Acaudina molpadioides*) dengan Metode Pengeringan Busa (Foam Mat

- Drying). *Akuatikisile: Jurnal Akuakultur, Pesisir Dan Pulau-Pulau Kecil*, 4(2), 73–78. <https://doi.org/10.29239/j.akuatikisile.4.2.73-78>.
- Putri, R. M. S., Nurjannah, & Tarman, K. (2013). Studi Penerimaan Konsumen pada Minuman Serbuk Lintah Laut (*Discodoris* sp.). *Jurnal Teknologi Pertanian*, 2(1), 13–21.
- Rong, X., Peng, G., Suzuki, T., Yang, Q., Yamahara, J., & Li, Y. (2009). A 35-day Gavage Safety Assessment of Ginger in Rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(2), 118–123. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.002>.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Eds.). (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Sixth). Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association.
- Saleem, U., Amin, S., Ahmad, B., Azeem, H., Anwar, F., & Mary, S. (2017). Acute Oral Toxicity Evaluation of Aqueous Ethanolic Extract of *Saccharum munja* Roxb. Roots in Albino Mice as Per OECD 425 TG. *Toxicology Reports*, 4, 580–585. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.005>.
- Siswadi, & Saragih, G. S. (2018). Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Kulit Batang Faloak (*Sterculia quadrifida* R.Br) pada Tikus Sprague-Dawley. *Traditional Medicine Journal*, 23(2), 127–134.
- Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure (2022). <http://www.oecd.org/termsandconditions/>.
- Utami, A. D., Khairunnisa, & Marianne. (2018). Study on Acute Oral Toxicity of Ethanolic Extract of *Annona squamosa* Leaves in Mice (*Mus musculus*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 1(1), 56–63. <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v1i1.205>.
- Wang, W., Dong, Z., Zhang, J., Zhou, X., Wei, X., Cheng, F., Li, B., & Zhang, J. (2019). Acute and Subacute Toxicity Assessment of Oxyclozanide in Wistar Rats. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00294>.
- Westat, & U.S. Environmental Protection Agency. (2003). *User Documentation for the AOT425StatPgm Program*. <http://www.epa.gov/pesticides/comments>.
- Wijianto, B., Hamzah, H., Nurhidayah, A. L., Kemuning, G. I., & Dyas, R. A. A. (2022). Characterization of Onchidiid Slug (*Onchidium typhae*) West Kalimantan Waters as Antibacterials and Antifungal. *Borneo Journal of Pharmacy*, 5(1), 35–41. <https://doi.org/10.33084/bjop.v5i1.2936>.
- Yunita, F., Lavlinesia, & Mursyid. (2019). Acute Toxicity Test of Jernang Resin Extract (*Daemonorops Draco* Willd.) on Male White Rats Sprague Dawley Strain. *Indonesian Food Science and Technology Journal*, 2(2), 30–36.

## **Review: Characterization and Dissolution of Low Solubility Active Substances in S-SNEDDS Preparations with Various Manufacturing Methods**

**Rodhia Ulfa<sup>1\*</sup> and Husnun Khairunnisa' Pratiwi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau (STIFAR), Riau, Indonesia

<sup>2</sup>Pharmaceutical Study Program, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponding author: [rodhiaulfa@stifar-riau.ac.id](mailto:rodhiaulfa@stifar-riau.ac.id)

**Received:** September 28, 2022; **Accepted:** July 24, 2025; **Published:** 22 Agustus 2025

### **Abstract**

SNEDDS is composed of a drug, surfactants, co-surfactants, and oils. Developing and optimising the correct formulation is necessary to minimise time and expense, and ensure the correct formulation. This review aimed to determine the characteristics and solubility of S-SNEDDS preparations made employing various manufacturing methods and the most effective and efficient drying procedures for low-water-soluble active ingredients. The method utilised was a literature study technique, which involved searching for literature in the form of primary data in the form of national and international journals published in the last ten years, starting from 2011 to 2021. The methods of making S-SNEDDS examined were adsorption to the solid carrier, spray drying, and freeze-drying using various dryers. The method of producing S-SNEDDS, adsorption to a solid carrier, possessed better characteristics and dissolution of the drug than the other two methods. The recommended drier was Aerosil 200, which effectively binds moisture and produces powder characteristics that fulfill the requirements.

**Keywords:** Adsorbent; Characterization; Dissolution; Method; Review; S-SNEDDS

### **1. INTRODUCTION**

A solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) is a solidified form of a lipid-based drug delivery system, a novel delivery strategy for poorly soluble pharmaceuticals in water, as it combines the benefits of liquid SNEDDS and solid dosage forms (Syukri et al., 2025).

S-SNEDDS was selected for its efficacy in enhancing the bioavailability of poorly soluble oral medicines. The S-SNEDDS system combines the benefits of the liquid form of SNEDDS with a solid dosage form that can overcome limitations in liquid formulas, including high production costs, incompatibility with capsule shells, limited stability, irreversible drug deposition, and low drug loading (Buya et al., 2020; A. Nasr et al., 2016). S-SNEDDS possesses advantages, including high stability, and the dosage form is easy for patients to accept (A. Nasr et al., 2016).

The methods to convert liquid SNEDDS into S-SNEDDS include adsorption to the solid carrier, spray drying, and freeze-drying (Syukri et al., 2025). S-SNEDDS from various

variations of drug ingredients made using the above method will be tested for physical characteristics and drug release in vitro. It is necessary to develop an effective and efficient method of making S-SNEDDS.

This article aimed to discuss the method of making S-SNEDDS, which produced good physical characteristics and drug release by reviewing S-SNEDDS articles of various active substances with low solubility made using three distinct manufacturing methods: adsorption to the solid carrier, spray drying, and freeze-drying.

## **2. RESEARCH METHODS**

This review article was compiled utilising a literature study technique with the assistance of search engines such as Google Scholar, PubMed, Biomed, NCBI, etc., to find supporting papers on the online journal provider's website. The literature search was carried out with the keywords "S-SNEDDS", "method", and "characteristic". Primary data were obtained from international journals and national journals. The inclusion criteria for the selected articles were research articles published in the last ten years (2011-2021). The exclusion criteria were articles with a systematic review type, meta-analysis, and articles that could not be downloaded in full text.

## **3. RESULTS AND DISCUSSION**

The review was conducted on 20 (twenty) articles on physical characteristics and in vitro drug release of various drugs in S-SNEDDS by adsorption to the solid carrier, spray drying, and freeze-drying methods.

Each article on the manufacture of S-SNEDDS employed adsorption to the solid carrier, spray drying, freeze drying, physical properties testing, drug release, and the effect of utilising a dryer, which shared some similarities (Table 1).

The methods employed to create S-SNEDDS resulted in good drug release and Characterization, respectively. A standard and widely employed method based on the article is adsorption to a solid carrier, which has the advantages of being low cost, easy to perform, easy to optimise, can be employed on an industrial scale, produces good Characterization and drug release in vitro. Additionally, it may be utilised with materials that are sensitive to heat and moisture, making it superior to the other two methods, spray drying and freeze-drying (Syukri et al., 2025)

Research (Nasr et al., 2016) created 200 S-SNEDDS aerosol dryers utilising the spray drying method, which possessed good powder characteristics with drug release 2.12 times larger than the preparations on the market. Research (Manoharan & Subramanian, 2019) utilising a freeze-drying method with an Aerosol 200 dryer produced good characteristics with 1.5 times better drug release than commercially available pharmaceuticals. Research (Beg et al., 2012) created S-SNEDDS aerosol desiccant utilising the adsorption to solid carrier technique, which resulted in the release of 2.9 times the drug compared to the medicine already on the market, and had the characteristics of a powder that fulfilled the requirements.

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods.

| Article Title and Active Ingredients   | Author, Year        | Method   | Research result  |
|--|---------------------|--|--|
| Design, Optimization, And Evaluation of Glipizide Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery for Enhanced Solubility and Dissolution<br><br>Active substance: Glipizide (BCS class II) | (Dash et al., 2015) | Method: Adsorption to a solid carrier<br>Active substance: Glipizide<br>Dryer: calcium carbonate and talc<br>Characterization Test:<br>a) Particle size, b) Micromeritic properties (Carr's index, Hausner's ratio, and angle of repose), c) Scanning electron microscopy (SEM)<br>Dissolution Test: samples (S-SNEDDS, L-SNEDDS, Glucotrol)<br>Tool: USP dissolution type-I apparatus | The findings of the S-SNEDDS Characterization test employing the adsorption to solid carrier method with calcium carbonate and talc desiccant: The size of the generated S-SNEDDS particles was 29,8 nm ( $p > 0,05$ ). A Carr's index value indicated good flow qualities between 18-20, a Hausner's ratio between 1,22-1,25, and an angle of repose between 25° and 30°. The SEM test findings revealed that glipizide was rectangular crystals with smooth surfaces; however, the S-SNEDDS SEM test results did not reveal any glipizide crystals. The S-SNEDDS SEM test results demonstrated that glipizide crystals were adsorbed and penetrated the pores of the S-SNEDDS drying agent/absorbent. As expected, the porous drying surface facilitates dispersion and forms nanoemulsions (Hu et al., 2012).<br>The percentage of drug release within 15 minutes (DR15min) of S-SNEDDS, L-SNEDDS, and Glucotrol was 99,65%, 97,33% and 65,82%. The high DR15min values of S-SNEDDS and L-SNEDDS significantly differed from Glucotrol ( $p < 0,05$ ). The results indicated that S-SNEDDS enhanced in vitro dissolution. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients   | Author, Year              | Method  | Research result   |
|--|---------------------------|---|---|
| Preparation And Statistical Optimization of Self-Nanoemulsifying Tablets of Efavirenz Using 23 Factorial Designs<br><br>Active substance: Efavirenz (BCS class II) | (Selvam & Kulkarni, 2014) | Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: Efavirenz<br><br>Dryer: Aerosil, accurately MP 1000 and porous polystyrene spheres (PPB)<br><br>Characterization test:<br><br>a) Particle size b) Flow properties (Angle of repose)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS and pure drug)                     | The results of characterizing S-SNEDDS efavirenz by adsorption on the solid carrier were presented using three distinct dryers (Aerosil, accurately, and PPB). Aerosil dryers generated better particle size (12 nm) and angle of repose (18.7°) than accurately and PPB dryers. The dissolution test results revealed that S-SNEDDS had a higher in vitro drug dissolution rate than pure drugs.   |
| Formulation and Development of CoQ10-Loaded s-SNEDDS for Enhancement of Oral Bioavailability<br><br>Active substance: Coenzyme Q10 (CoQ10) (BCS class II)          | (Akhter et al., 2014)     | Tool: USP dissolution type-II<br>Method: Spray drying<br><br>Active substance: Coenzyme Q10 (CoQ10)<br><br>Dryer: Aerosil 300<br><br>Characterization Test:<br><br>Particle size, PDI, and viscosity<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS CoQ10, generic drugs and CoQ10 powder)<br><br>Tool: USP dissolution apparatus II | The particle size, PDI, and viscosity test results from the Characterization of S-SNEDDS CoQ10 fulfilled the requirements, 35,6 nm, 0,28, and 13±1,03.<br><br>S-SNEDDS CoQ10 resulted in drug dissolution of 97,5±4,5 % at 1.2 hours, whereas CoQ10 generic drugs and CoQ10 powder resulted in 57,96±0,54 % and 0,3±0,06 %. Simultaneously, the drug release from S-SNEDDS was significantly higher (p<0,05) than that of generic drugs and CoQ10 powder. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients  | Author, Year         | Method   | Research result  |
|---|----------------------|--|--|
| Design, Formulation, and In-Vitro Characterization of Irbesartan Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Prepared Using Spray Drying Technique<br><br>Active substance: Irbesartan (IRB)<br>(BCS class II) | (Nasr et al., 2016)  | Method: Spray drying<br><br>Active substance: Irbesartan (IRB)<br><br>Dryer: Aerosil 200<br><br>Characterization Test:<br><br>a) Flow properties (Angle of repose, bulk density, Tapped Density, Compressibility Index, and Hausner's ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS, pure drug, and generic drug)   | The S-SNEDDS irbesartan characterization test employing the spray drying method and the Aerosil 200 dryer revealed good flow properties, with the values of angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausner's ratio were $26.01^{\circ}\pm 0.55$ , respectively; $26,01^{\circ}\pm 0,55$ ; $0,53\pm 0,01$ g/mL; $0,58\pm 0,01$ g/mL; $9,74\pm 1,61$ % and $1,11\pm 0,02$ . In vitro drug dissolution results on S-SNEDDS IRB, pure drug, and generic drug were $92,08\pm 0,93\%$ , $9,73\pm 0,54\%$ and $43,34\pm 1,49\%$ , respectively. The low solubility rate of IRB (pure drug) could be increased by preparing S-SNEDDS. |
| Development And Investigation of Novel Solid Self-Nanoemulsifying System Loaded with Hydrochlorothiazide for The Treatment of Hypertension<br><br>Active substance: Hydrochlorothiazide (HCZ)<br>(BCS class II)               | (Dubey et al., 2018) | Device: USP dissolution apparatus type II<br>Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: Hydrochlorothiazide (HCZ)<br><br>Dryer: microcrystalline cellulose (MCC)<br><br>Characterization test:<br><br>a) Particle size b) Flow properties (Angle of repose, bulk density, Tapped Density, Compressibility Index, and Hausner's ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS and pure drug)<br><br>Tool: USP dissolution type-II (paddle) | The particle size of S-SNEDDS HCZ with MCC dryer is 69,2 nm with good flow properties as indicated by the values of angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausner's ratio fulfilled the requirements, respectively, $26,52^{\circ}$ ; $0,53$ g/mL; $0,61$ g/mL; $15,26\%$ and $1,09$ . The S-SNEDDS dissolution test reached 100% at the 180th minute, whereas the pure drug reached 77,4% at the 240th minute. The results indicated that S-SNEDDS HCZ preparation with an MCC dryer had better dissolution than the pure drug.   |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients  | Author, Year                    | Method   | Research result   |
|---|---------------------------------|--|---|
| Self-Nano Emulsifying Solid of Clopidogrel - Development, Characterization, Evaluation, and Effect on Bioavailability<br><br>Active substance: Clopidogrel (BCS class II) | (Manoharan & Subramanian, 2019) | Method: Freeze drying<br><br>Active substance: Clopidogrel<br><br>Dryer: Aerosil 200<br><br>Characterization Test:<br>a) Scanning electron microscopy (SEM)<br><br>Dissolution Test:<br><br>Samples (S-SNEDDS and generic drugs):<br><br>Tool:   | Characterization of S-SNEDDS clopidogrel by the freeze-drying method and the Aerosil 200 dryer, which was analysed using SEM, revealed crystals with a smooth surface and irregular shape. The dissolution test results revealed that S-SNEDDS clopidogrel had a dissolution rate that was 1,5 times greater than generic drugs.  |
| Preparation And Statistical Optimization of Self-Nanoemulsifying Tablets of Efavirenz Using 23 Factorial Designs<br><br>Active substance: Efavirenz (BCS class II)        | (Selvam & Kulkarni, 2014)       | USP-I dissolution test apparatus<br>Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: Efavirenz<br><br>Dryer: Aerosil, accurately MP 1000 and porous polystyrene spheres (PPB)<br><br>Characterization test:<br>a) Particle size b) Flow properties (Angle of repose)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS and pure drug)<br><br>Tool: USP dissolution type-II | The results of characterizing S-SNEDDS efavirenz by adsorption on the solid carrier were presented using three distinct dryers (Aerosil, accurately, and PPB). Aerosil dryers generated better particle size (12 nm) and angle of repose (18.7°) than accurately and PPB dryers. The dissolution test results revealed that S-SNEDDS had a higher in vitro drug dissolution rate than pure drugs. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients  | Author, Year         | Method   | Research result   |
|---|----------------------|--|---|
| Spray Dried Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems for Sertraline Hcl: Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers<br><br>Active substance: Sertraline (BCS class II) | (Ammar et al., 2018) | Method: Spray drying<br><br>Active substance: sertraline<br><br>Dryer: hydrophilic solid carrier, PVP, and lactose<br><br>Characterization Test:<br><br>Particle size and zeta potential<br><br>Dissolution Test: Sample (S-SNEDDS sertraline and generic drug (Lustral® tablet))  | Comparison of the particle size of S-SNEDDS sertraline between PVP and lactose dryers resulted in S-SNEDDS with PVP dryer having a significantly smaller particle size ( $p < 0.05$ ) than S-SNEDDS with lactose dryer. The zeta potential value of S-SNEDDS with PVP and lactose dryer fulfilled the requirements between 30 and +30 mV. Generic drug (Lustral® tablet) dissolution yielded a lower dissolution value (89.23%) ( $p < 0.05$ ) than S-SNEDDS with PVP dryer (96.96%) and lactose (93.80%). S-SNEDDS treated with PVP dryer revealed a greater dissolution rate ( $p < 0.05$ ) than S-SNEDDS treated with lactose dryer, which might be attributed to an increase in effective surface area.   |
| Formulation And Evaluation of Novel Lipid-Based Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Repaglinide<br><br>Active substance: Repaglinide (BCS class II)        | (Reddy et al., 2014) | Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: Repaglinide<br><br>Dryer: Neusillin<br><br>Characterization Test:<br><br>a) Flow properties (angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausner's ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS and pure drug)<br><br>Device: USP dissolution apparatus type II | The S-SNEDDS repaglinide Characterization test results include an angle of repose with a value of $24.2^\circ$ , which indicates good flow properties. The results of bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausner's ratio were 1.25 g/ml, 1.53 g/ml, 18.3% and 1.22. The value of the Hausner ratio was a parameter to determine the flow properties of the powder. The Hausner ratio of S-SNEDDS powder was $< 1.25$ , which revealed good flow properties. The results of the release of S-SNEDDS preparations were 95.4%, whereas the pure drug had a drug release of 61.9% at 60 minutes. The results indicated that S-SNEDDS preparations were better than the pure drug's release. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients   | Author, Year             | Method   | Research result  |
|--|--------------------------|--|--|
| Solidification Of Meloxicam Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System Formulation Incorporated into Soluble and Insoluble Carriers Using Freeze Drying Method<br><br>Active substance: Meloxicam (BCS class II) | (Kuncahyo et al., 2019)  | Method: Freeze drying<br><br>Active substance: meloxicam<br><br>Dryer: mannitol (M) and fumed silica (FS)<br><br>Characterization Test:<br><br>a) emulsification time, b) % transmittance (% T), and c) particle size<br><br>Dissolution Test: S-SNEDDS M, S-SNEDDS FS, and pure drug meloxicam  | The emulsification time of S-SNEDDS with an FS dryer was greater than that of S-SNEDDS with a mannitol (M) dryer (P<0.05). The acceptable transmittance percentage is close to 100%. The % T results of the two S-SNEDDS preparations were significantly different (p<0.05), i.e., % T S-SNEDDS M was greater than S-SNEDDS FS. The result of the S-SNEDDS M particle size test is 122.2 nm, whereas the S-SNEDDS FS is 478.7 nm. The drug dissolution in both S-SNEDDS preparations was 3-4 times greater than that of pure drug meloxicam. These results evidenced that a significant increase in drug release could enhance the likelihood of better drug bioavailability.  |
| Formulation and in-vitro Characterization of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) of Simvastatin<br><br>Active substance: Simvastatin (BCS class II)                                       | (Reddy & Sowjanya, 2015) | Device: USP dissolution apparatus type II<br>Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: simvastatin<br><br>Dryer: crospovidone<br><br>Characterization Test:<br><br>a) particle size, b) PDI, and c) flow properties (angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausner's ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS, pure drug, and generic drug) | The average particle size and PDI results were 16.27nm and 0.276, respectively. The result of PDI <0.3 indicated that the particle size of S-SNEDDS was uniformly distributed. The results of the flow properties test carried out revealed good powder flow properties, as revealed by the value of angle of repose ( $27.998 \pm 1.302^\circ$ ), bulk density ( $0.367 \pm 0.015$ )g/mL, Tapped density ( $0.41 \pm 0.015$ ) g/mL, compressibility Index ( $9.85 \pm 0.38$ )% and Hausner's ratio ( $1.11 \pm 0.006$ ). The percentage of drug release of S-SNEDDS was found to be greater than that of pure drug and the simvastatin generic drug. The percentage of the release of S-SNEDDS drug was $84.86 \pm 2.08\%$ at the 60th minute, whereas pure drugs and generic drug were $14.53 \pm 2.88\%$ and $48.42 \pm 2.32\%$ . |
|  |                          | Tool: USP-Type II dissolution test apparatus   |  |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients  | Author, Year             | Method  | Research result   |
|---|--------------------------|---|---|
| A novel solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for improved stability and oral bioavailability of an oily drug, 1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol<br><br>Active substance: 1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol (PLAG) | (Kim et al., 2017)       | Method: Spray drying<br><br>Active substance: 1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol (PLAG)<br><br>Dryer: calcium silicate<br><br>Characterization Test:<br><br>a) particle size and PDI<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS, pure drug, and soft capsule generic drug)<br><br>Tool: USP dissolution testing apparatus II (paddle)           | The particle yield and PDI from S-SNEDDS with calcium silicate dryer fulfilled the requirements with a value of 270 nm and PDI 0.252. The results of the dissolution test revealed that the release of S-SNEDDS drugs, pure drugs, and generic drugs were 80%, 20% and 20%, respectively. These results indicated that the S-formula S-SNEDDS could increase PLAG's solubility and drug release in vitro.   |
| Formulation And Optimization of Solid Self-Nanoemulsifying System Using Porous Carriers for Oral Delivery of Cinnarizine<br><br>Active substance: Cinnarizine (CNZ) (BCS class II)  | (Aboutaleb et al., 2016) | Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: Cinnarizine (CNZ)<br><br>Dryers: Aeroperl 300, Aerosil 200, hydrophilic nanosilica, and Neusilin US2<br><br>Characterization Test:<br><br>a) Flow properties (angle of repose, Carr's index, and Hausner ratio)<br><br>Dissolution Test: Sample (S-SNEDDS and commercial drug (Stugeron®)) | The results of the Characterization of flow properties of all formulations of S-SNEDDS CNZ revealed good flow properties with a range of values of angle of repose less than 31°, Carr's index (14.77 - 17.93)%, and Hausner's ratio less than 1.2. The percentage of drug dissolution of all formulations of S-SNEDDS was significantly ( $p < 0.05$ ), which had a higher value than the generic drug at 5 minutes. This increase in S-SNEDDS dissolution could be caused by the small particle size of the preparation (nm). S-SNEDDS formulation with hydrophilic nanosilica dryer resulted in the highest dissolution rate compared to other dryers. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients  | Author, Year            | Method   | Research result  |
|---|-------------------------|--|--|
| Design And Evaluation of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (S-Snedds) For Nebivolol Hydrochloride<br><br>Active substance: Nebivolol (NEB)<br>(BCS class II)                 | (Narkhede et al., 2014) | Method: Freeze drying<br><br>Active substance: Nebivolol (NEB)<br><br>Dryer: D-mannitol (S1), trehalose (S2), lactose (S3)<br><br>Characterization Test:<br><br>a) Percent transmittance, b) particle size<br><br>Dissolution Test: samples (S-SNEDDS S1, S2 and S3; generic drug and pure drug)   | The per cent transmittance and particle size results on S-SNEDDS with a d-mannitol dryer produced the best value compared to S-SNEDDS with trehalose and lactose dryers. The dissolution results of all S-SNEDDS formulations were greater than those of generic and pure drugs. Drug release from S-SNEDDS formulation with mannitol dryer had the highest dissolution rate among other dryers, more than 85% within 120 minutes.   |
| Development, Optimization, and Characterization of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Valsartan Using Porous Carriers<br><br>Active substance: Valsartan<br>(BCS class II) | (Beg et al., 2012)      | Tool: USP dissolution type-I apparatus<br>Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: Valsartan<br><br>Dryers: Aerosil 200, Sylysia 350, and Neusilin US2<br><br>Characterization Test:<br><br>Flow properties (angle of repose, Carr's index, and Hausner ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS, pure drug, and generic drug (Valzaar®))<br><br>Tool: USP type-II dissolution apparatus | All S-SNEDDS formulations that were tested for their flow characteristics yielded positive results. The angle of repose of all formulations was less than 31°, Carr's index was less than <25% and Hausner's ratio was less than <1.2. The findings of the dissolution indicated that 90 percent of the S-SNEDDS drug was released in 30 minutes, but the release rates of pure drug and Valzaar were 29.2% percent and 31%, respectively. Due to the improved solubility of the active ingredient, the S-SNEDDS formulation boosts the dissolution of valsartan by 3-3.5 times. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients   | Author, Year          | Method   | Research result   |
|--|-----------------------|--|---|
| Impact of Solid Carriers and Spray Drying on Pre/and Post-Compression Properties, Dissolution Rate, And Bioavailability of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Loaded With Simvastatin<br><br>Active substance: Simvastatin (BCS class II) | (Sharma et al., 2018) | Method: Spray drying<br><br>Active substance: simvastatin<br><br>Dryer: Aerosil 200 (A-200), Sodium Carboxy Methyl Cellulose (Na-CMC), and lactose<br><br>Characterization Test:<br>a) Particle size<br><br>b) Flow properties (angle of repose, bulk and Tapped density, Carr's index)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS A-200, generic drug and pure drug)<br><br>Tool: USP dissolution type-I apparatus | Particle size testing revealed that S-SNEDDS with Na-CMC and lactose dryers produced large particle sizes ( $418.16 \pm 1.34$ ) nm and ( $566.18 \pm 9.69$ ) nm, whereas S-SNEDDS A-200 produced small particle sizes of $75.26 \pm 2.38$ . nm. The results of flow properties revealed that S-SNEDDS A-200 produced powders with the best flow properties, namely with an angle of repose value $<31^\circ$ and a Carr's index $<25\%$ . These results indicate that the dryer A-200 produces the best S-SNEDDS powder. The results of the S-SNEDDS A-200 dissolution test resulted in $>90\%$ drug release in 10 minutes, whereas generic drugs and pure drugs only released $<45\%$ in 60 minutes. The results of drug release in the formulation of S-SNEDDS A-200 were 2 times greater than those of pure drugs and generic drugs. |
| Development And Pharmacokinetic Evaluation of Spray-Dried Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Sertraline<br><br>Active substance: Sertraline (BCS class II)   | (Rahman et al., 2016) | Method: Spray drying<br><br>Active substance: sertraline<br><br>Dryer: Dextran 40<br><br>Characterization Test:<br>a) particle size and b) PDI<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS and pure drug)<br><br>Tool: USP type-II dissolution apparatus   | The particle size and PDI tests on S-SNEDDS revealed $68.8 \pm 1.08$ nm and $0.184 \pm 0.024$ . These results were not significantly different ( $p>0.05$ ) from SNEDDS liquid preparations. The dissolution test results revealed that the release of S-SNEDDS drug had the highest value of 95% in 45 minutes, and was 6 times higher than the pure drug. The release of the S-SNEDDS formulation was significantly ( $p<0.01$ ) higher than that of the pure drug. This high drug release could lead to an increase in the absorption and bioavailability of the drug.   |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients   | Author, Year           | Method  | Research result   |
|--|------------------------|---|---|
| Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) of Darunavir for Improved Dissolution and Oral Bioavailability: In-Vitro And In Vivo Evaluation<br><br>Active substance: Darunavir (BCS class II) | (Inugala et al., 2015) | Method: Adsorption to a solid carrier<br><br>Active substance: darunavir<br><br>Dryer: Neucilin US2<br><br>Characterization Test:<br>Flow properties (Carr's index and Hausner ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS darunavir and pure drug)  | SNEDDS formulated with US2 neucillin dryer produced a powder with good flow properties as indicated by the value of Carr's index ( $18.6 \pm 0.1$ ) % and Hausner ratio $1.18 \pm 0.15$ . The powder produced by the S-SNEDDS neucillin drier has a small particle size and a large surface area, which could enhance medication absorption. The dissolution profile demonstrated that S-SNEDDS had a rapid drug release of $61.7 \pm 2.5\%$ in 5 minutes compared to $35.6\%$ in 60 minutes for the pure drug.   |
| Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Embelin: Design, Characterization and In-Vitro Studies<br><br>Active substance: Embelin  | (Parmar et al., 2015)  | Equipment: USP type II apparatus<br>Method: Adsorption to a solid carrier<br>Active substance: Embelin<br><br>Dryer: Combination of Neusilin US2 and Aerosil 200<br><br>Characterization Test:<br>a) Micromeritic properties (Carr's index, Hausner's ratio, and angle of repose)<br><br>Dissolution Test: sample (L-SNEDDS, S-SNEDDS, Embelin tablet (pure drug))<br>Tool: USP dissolution type-II | Characterization of S-SNEDDS Embelin by adsorption to solid carrier method and combination dryer of Neusilin US2 and Aerosil 200 resulted in good flow properties with an angle of repose value of 25,5; Carr's index of 20,5 and Hausner's ratio of 1,15. The dissolution test for drug release was measured at 15 minutes with L-SNEDDS, S-SNEDDS, and pure drug samples. The resulting drug release was $99,60 \pm 0,85\%$ , $97,80 \pm 1,27\%$ and $5,7 \pm 0,30\%$ , respectively. The drug release of S-SNEDDS was slightly lower than that of L-SNEDDS; this could be owing to the presence of excipients, since S-SNEDDS was in tablet form, causing an extra dissolving process, namely the breakdown of tablets into granules, which resulted in less drug release. |

**Table 1.** Characterization and dissolution of low-soluble active substances in S-SNEDDS preparations with various manufacturing methods (*Continued*).

| Article Title and Active Ingredients  | Author, Year               | Method  | Research result   |
|---|----------------------------|---|---|
| Effects of Solid Carriers on The Crystalline Properties, Dissolution, And Bioavailability of Flurbiprofen in Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (Solid SNEDDS)<br><br>Active substance: Flurbiprofen (BCS class II)          | (Kang et al., 2011)        | Method: Spray drying<br><br>Active substance: flurbiprofen<br><br>Dryer: Aerosil 200 and magnesium stearate<br><br>Characterization Test:<br>a) particle size and b) SEM<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS Aerosil 200, S-SNEDDS mg stearate, and powder)   | The results of the S-SNEDDS particle size test with the aerosil dryer were $98 \pm 2$ nm, and the S-SNEDDS with the mg stearate dryer were $1940 \pm 140$ nm. SEM test results of the powder revealed that the flurbiprofen S-SNEDDS and flurbiprofen powder produced rectangular crystals with a smooth surface. The results of the SEM test on S-SNEDDS aerosil produced a particle form with a rough surface, which indicated that the liquid preparation of SNEDDS was absorbed in the pores of the aerosol. In contrast, in S-SNEDDS, mg stearate agglomeration occurred since the liquid S-SNEDDS was not completely absorbed. In the dissolution test, the release of aerosolized S-SNEDDS preparations reached 80% in 5 minutes, which is evidence of the fastest emulsification time and the smallest particle size compared to S-SNEDDS preparations with other dryers. |
| Development And Evaluation Of Solid Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System Of Poorly Soluble Olmesartan Medoxomil By Using Adsorption Onto Solid Carrier Technique<br><br>Active substance: Olmesartan medoxomil (OLM) (BCS class II) | (B. S. Reddy et al., 2016) | Method: Adsorption to a solid carrier<br>Active substance: Olmesartan medoxomil (OLM)<br><br>Dryer: Neusilin US2<br><br>Characterization test:<br>a) Particle size and zeta potential, b) Flow properties (Angle of repose, bulk density, Tapped Density, Compressibility Index, and Hausner's ratio)<br><br>Dissolution Test: sample (S-SNEDDS, Olmesartan medoxomil tablet (plain drug))<br><br>Tool: USP dissolution type-II | The particle size and zeta potential of the S-SNEDDS OLM produced were 58,5 nm and -15,3 mV, respectively. The S-SNEDDS OLM flow properties test consists of an angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausdorff's ratio. The values of each of these tests were $28,275 \pm 1,021$ , respectively; $28,275 \pm 1,021$ ; $0,369 \pm 0,014$ g/mL; $0,42 \pm 0,016$ g/mL; $9,86 \pm 0,039\%$ and $1,139 \pm 0,008$ . The results of the flow properties test show that the flow properties fulfilled the requirements of the S-SNEDDS dissolution test at 90 minutes with 0.1 N HCl media, revealing 86.89% drug release, whereas OLM tablets had 36,25% drug release. The results indicated that the S-SNEDDS formula could increase OLM drug solubility and drug release in vitro.   |

S-SNEDDS preparations using the adsorption to solid carrier method, which operate as adsorbents, are produced using several dryers. The dryer must have a large particle surface area to absorb moisture and oil from the liquid formulation of SNEDDS (Kuruwila et al., 2017). According to research, the best used drier is Aerosil 200 (Selvam & Kulkarni, 2014). Preparation of S-SNEDDS with adsorption to solid carrier method using Aerosil dryer, accurately MP 1000, and porous polystyrene spheres (PPB). This study resulted in S-SNEDDS with an aerosol dryer producing the smallest particle size (12 nm), the best angle of repose (18.7°), and the most significant drug dissolution compared to the other two dryers. Research (Kang et al., 2011) made S-SNEDDS by spray drying using an Aerosil 200 dryer and magnesium stearate to produce particle sizes of  $98 \pm 2$  nm for the Aerosil dryer and  $1940 \pm 140$  nm for the magnesium stearate dryer. The dissolution test results revealed that the S-SNEDDS aerosol dryer reached 80% in 5 minutes, indicating the quickest emulsification time and smallest particle size compared to S-SNEDDS preparations with other dryers. Sodium Carboxy Methyl Cellulose (Na-CMC) and lactose were utilised to produce S-SNEDDS by spray drying (Sharma et al., 2018). The findings indicated that S-SNEDDS powder dried with an aerosil dryer generated the smallest particle size and excellent flow characteristics; however, S-SNEDDS powder dried with other dryers did not fulfill the requirements. The dissolution results demonstrated that S-SNEDDD aerosil desiccant had >90% drug release in 10 minutes.

#### 4. CONCLUSION

This review article demonstrated the development of various methods of S-SNEDDS formulations of water-soluble active ingredients. The methods of making S-SNEDDS that have been studied include adsorption to a solid carrier, spray drying, and freeze-drying with different dryers. The method recommended in this review was adsorption to the solid carrier with an aerosil dryer, which produced S-SNEDDS with better characteristics.

#### ACKNOWLEDGEMENT

Thanks to everyone who contributed to the completion of this review article.

#### CONFLICT OF INTEREST

All authors declared that there was no conflict of interest.

#### REFERENCES

- Aboutaleb, H. A., Kharshoum, R. M., & Ismail, H. R. (2016). Formulation And Optimization Of Solid Self-Nanoemulsifying System Using Porous Carriers For Oral Delivery Of Cinnarizine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 433–438.
- Akhter, M. H., Ahmad, A., Ali, J., & Mohan, G. (2014). Formulation And Development Of CoQ10-Loaded S-SNEDDS For Enhancement Of Oral Bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 9(2), 121–131. <https://doi.org/10.1007/s12247-014-9179-0>
- Ammar, H. O., M., M. G., Mostafa, D. M., & Ghoneim, M. A. (2018). Spray Dried Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems for Sertraline HCl: Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Developmental Research*, 4(1), 009–019. <https://doi.org/10.17352/ijpsdr.000017>

- Beg, S., Swain, S., Singh, H. P., Patra, C. N., & Rao, M. B. (2012). Development, Optimization, And Characterization Of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems Of Valsartan Using Porous Carriers. *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1416–1427. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9865-5>
- Buya, A. B., Beloqui, A., Memvanga, P. B., & Pr eat, V. (2020). Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 12(12), 1–52. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>
- Dash, R. N., Mohammed, H., Humaira, T., & Ramesh, D. (2015). Design, Optimization, And Evaluation Of Glipizide Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery For Enhanced Solubility And Dissolution. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(5), 528–540. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.024>
- Dubey, A., Shetty, A., Ravi, G., Kiritkumar, M., Prabhu, P., Hebbar, S., & El-Zahaby, S. (2018). Development And Investigation Of Novel Solid Self-Nanoemulsifying System Loaded With Hydrochlorothiazide For The Treatment Of Hypertension. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 8(2), 83. [https://doi.org/10.4103/jphi.jphi\\_29\\_18](https://doi.org/10.4103/jphi.jphi_29_18)
- Inugala, S., Eedara, B. B., Sunkavalli, S., Dhurke, R., Kandadi, P., Jukanti, R., & Bandari, S. (2015). Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Of Darunavir For Improved Dissolution And Oral Bioavailability: In Vitro And In Vivo Evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(2015), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.024>
- Kang, J. H., Oh, D. H., Oh, Y.-K., Yong, C. S., & Choi, H.-G. (2011). Effects of Solid Carriers On The Crystalline Properties, Dissolution, and Bioavailability of Flurbiprofen in Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (solid SNEDDS). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(2), 289–297.
- Kim, K. S., Yang, E. S., Kim, D. S., Kim, D. W., Yoo, H. H., Yong, C. S., Youn, Y. S., Oh, K. T., Jee, J. P., Kim, J. O., Jin, S. G., & Choi, H. G. (2017). A Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-Snedds) For Improved Stability And Oral Bioavailability Of An Oily Drug, 1-Palmitoyl-2-Linoleoyl-3-Acetyl-Rac-Glycerol. *Drug Delivery*, 24(1), 1018–1025. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1344335>
- Kuncahyo, I., Choiri, S., & Fudholi, A. (2019). Solidification Of Meloxicam Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System Formulation Incorporated Into Soluble And Insoluble Carriers Using Freeze Drying Method. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 578(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/578/1/012051>
- Kuruvila, F. S., Mathew, F., & Kuppaswamy, S. (2017). Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS ) Development, Applications, and Future Perspective : A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 651–669.
- Manoharan, S., & Subramanian, S. (2019). Self Nano Emulsifying Solid Of Clopidogrel - Development, Characterization, Evaluation And Effect On Bioavailability. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 1942–1947.
- Narkhede, R. S., Gujar, K. N., & Gambhire, V. M. (2014). Design And Evaluation Of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (S-Snedds) For Nebivolol Hydrochloride. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences*, 4(2), 411–428.
- Nasr, A., Gardouh, A., & Ghorab, M. (2016). Novel Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) for Oral Delivery of Olmesartan Medoxomil: Design, Formulation, Pharmacokinetic and Bioavailability Evaluation. *Pharmaceutics*, 8(20), 1–29. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030020>
- Nasr, A. M., Gardouh, A. R., Ghonaim, H. M., & Ghorab, M. M. (2016). Design Formulation and in-vitro Characterization of Irbesartan Solid SNEDDS Prepared Using Spray Drying. *J Chem Pharm Res*, 8(2), 159–183.

- Parmar, K., Patel, J., & Sheth, N. (2015). Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System For Embelin: Design, Characterization And In-Vitro Studies. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(5), 396–404. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.04.006>
- Rahman, M. A., Mujahid, M., Hussain, A., & Iqbal, Z. (2016). Development And Pharmacokinetic Evaluation Of Spray-Dried Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Of Sertraline. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 47(4), 325–333. <https://doi.org/10.1007/s40005-016-0263-y>
- Reddy, B. S., Harish, G., & Ul-Haq, M. F. (2016). Formulation And In-Vitro Characterization Of Solid - Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Of Rilpivirine. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(7), 3117–3129.
- Reddy, M. S., & Sowjanya, N. (2015). Formulation and in-vitro Characterization of Solid Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) Of Simvastatin. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(1), 40–48.
- Reddy, S. M., Sunitha Reddy, M., Srikanth Reddy, N., & Muralidhar Reddy, O. (2014). Formulation and Evaluation of Novel Lipid Based Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System of Repaglinide. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 106–110.
- Selvam, R. P., & Kulkarni, P. K. (2014). Preparation And Statistical Optimization Of Self Nanoemulsifying Tablets Of Efavirenz Using 23 Factorial Designs. *International Journal of Drug Delivery*, 6(1), 50–57.
- Sharma, P., Singh, S. K., Pandey, N. K., Rajesh, S. Y., Bawa, P., Kumar, B., Gulati, M., Singh, S., Verma, S., Yadav, A. K., Gowthamarajan, S. W. S. K. J. K., Malik, A. H., Gupta, S., & Khursheed, R. (2018). Impact Of Solid Carriers And Spray Drying On Pre/Post-Compression Properties, Dissolution Rate And Bioavailability Of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Loaded With Simvastatin. *Powder Technology*, 338, 836–846.
- Syukri, Y., Sari, S. T. N., & Ramadani, A. P. (2025). A Comprehensive Review of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Technology to Enhance Nanoemulsion Stability. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 12(1), 15–28. <https://doi.org/10.25077/jsfk.12.1.15-28.2025>