

Quality of Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Disease in Primary Healthcare Centers in Tegal Regency, Central Java, Indonesia

Farida Fakhrunnisa, Retnosari Andrajati, Maksun Radji

Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

Abstract

The prescription of antibiotics for diagnosed upper respiratory tract infections (URTIs) is frequently practiced. Furthermore, inappropriate use has been implicated in numerous problems, including the onset of resistance. This study is, therefore, aimed to evaluate the antibiotic prescribing quality for respiratory tract disease diagnosed at the outpatients of primary healthcare centers in Tegal District, Central Java, Indonesia. In addition, cross-sectional evaluation was employed, using data obtained within the period of June–August, 2018 in six locations, and subsequently subjected to qualitative analysis. The prescribing quality was evaluated by comparing the drug selected, dosage, frequency, and duration of administration stated in the prescriptions, with the terms in the Clinical Practice Guidelines for Primary Healthcare Facilities, 2014. A total of 1453 samples were selected through purposive sampling, where 632 were diagnosed with respiratory tract diseases, with common cold as the most frequent diagnosis (87.2%). In addition, exactly 621 (98.3%) failed to fulfill the rational antibiotic prescribing criteria, evidenced by irrational drug selection (22.0%), dosage (9.5%), frequency (1.7%), and duration of administration (65.0%). The physicians tend to comply more with the national treatment guidelines (OR: 1.828, 95%CI: 0.486–6.874, *p*-value 0.365), and the less experience of prescribers (<12 years of service) was identified as a negative contributing factor (OR: 0.536, 95%CI: 0.143–2.016, *p*-value 0.349). Furthermore, irrational prescription was observed in a much larger proportion, influenced by the prescribers' qualification and experience. This association is currently not significant, due to deficiency of influencing samples.

Keywords: Antibiotic, appropriateness prescribing, national treatment guidelines, qualification prescribers, rationality

Kualitas Peresepan Antibiotik pada Penyakit Saluran Pernafasan di Beberapa Puskesmas di Kabupaten Tegal, Jawa Tengah, Indonesia

Abstrak

Peresepan antibiotik untuk diagnosis infeksi saluran pernafasan atas sering dilakukan. Peresepan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan banyak masalah, salah satunya resistensi antibiotik. Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi kualitas peresepan antibiotik pada diagnosis penyakit saluran pernafasan pasien rawat jalan di Puskesmas Kabupaten Tegal, Jawa Tengah, Indonesia. Penelitian potong lintang menggunakan data peresepan pasien rawat jalan periode Juni–Agustus 2018 di enam puskesmas di Kabupaten Tegal. Resep dengan diagnosis penyakit saluran pernafasan digunakan untuk analisis kualitatif. Kualitas peresepan dinilai dengan membandingkan pemilihan obat, dosis pemberian, frekuensi pemberian dan durasi pemberian antara yang tertulis pada resep dengan Panduan Praktik Klinis Fasilitas Kesehatan Primer 2014. Sebanyak 1453 resep diambil secara *purposive sampling*, 632 resep di antaranya dengan diagnosis penyakit saluran pernafasan. Diagnosis yang paling sering yaitu salesma (87,2%). Sebanyak 621 (98,3%) resep tidak memenuhi kriteria peresepan antibiotik yang rasional, meliputi ketidakrasionalan pemilihan antibiotik (22,0%), dosis pemberian (9,5%), frekuensi penggunaan (1,7%), dan durasi pemberian (65,0%). Peresepan antibiotik oleh dokter lebih sesuai dengan panduan pengobatan nasional (OR 1,828, 95% CI: 0,486–6,874, *p*-value 0,365). Pengalaman penulis resep yang lebih singkat (<12 tahun) juga menjadi faktor peresepan tidak rasional (OR 0,536, 95% CI: 0,143–2,016, *p*-value 0,349). Sebagian besar peresepan antibiotik pada penyakit saluran pernafasan tidak rasional. Baik kualifikasi maupun pengalaman penulis resep pada penelitian ini memiliki memengaruhi rasionalitas resep, meskipun tidak signifikan karena kurangnya sampel terhadap kerasionalan.

Kata kunci: Antibiotik, kerasionalan, kesesuaian peresepan, kualifikasi penulis resep, panduan pengobatan nasional

Correspondence: apt. Farida Fakhrunnisa, S.Farm., Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, email: faridafakhrunnisa@gmail.com

Submitted: 6th September 2019, Accepted: 6th May 2020, Published: 29th June 2020

Introduction

Respiratory tract disease is a type of disease that affects the air passage. Such condition includes acute respiratory infections (ARIs) and chronic respiratory diseases, such as asthma.¹ ARIs are common in Indonesia, leading to hospitalization and even death particularly among children and older adults.² ARIs can attack one or more parts of respiratory tracts, starting from the nose (upper part) to alveoli (lower part).³ Among the lower respiratory tract infections (LRTIs) are acute bronchitis and pneumonia. Pneumonia may result from viruses and bacteria. Secondary bacterial infections are likely to occur because a virus suppresses the antibacterial activity in the lung. Acute bronchitis is usually caused by a virus and can mostly clear up by itself.^{4,5} This also works for upper respiratory tract infections (URTIs). URTIs can be triggered by viruses and bacteria, usually from group A streptococcus. Bacterial infections have a lower proportion (0.5–10%).⁶ However, antibiotic prescribing for diagnosed URTIs is frequently practiced. Approximately 30–64% antibiotics have been inappropriately prescribed for patients with URTIs, such as for unidentified bacterial infections or viral etiology.^{6,7}

Inappropriate and high rates use of antibiotics can increase antibiotic resistance, healthcare cost, adverse events, and also poor treatment outcomes.^{7–9} Antibiotic resistance is a growing problem worldwide and now becomes the most serious threat in the field of health.^{9,10} Antibiotic consumption is still a concern in Asia-Pacific countries, prescribing at ambulatory care centers reaches 82%.⁶ Approximately 70% outpatients with fever in primary healthcare facilities in China were inappropriately administered with antibiotics.¹¹ In the United States, antibiotic prescribing for respiratory disease reached 72.3% with 23.4% of which was prescribed

for ARIs diagnosis without indications.¹²

In 2014, the government of Indonesia via the Ministry of Health published the Clinical Practice Guidelines for Physicians in Primary Healthcare Facilities. Such guideline become a reference for physicians to provide services in public as well as private primary healthcare facilities and to administer appropriate therapy for patients with 144 disease types, including infections.¹³ However, many of the healthcare facilities fail to adhere to the guidelines. A study in primary healthcare centers in Depok City found that 220 out of 392 prescriptions did not fulfill the criteria of rational antibiotic use.¹⁴

Tegal Regency has a population of 1,418,353 in 2017. The number of primary healthcare centers in this area reached 29 units in December 2017. The use of antibiotics, particularly amoxicillin, ranked second after paracetamol, reaching 2.6 million tablets during 1 January–31 December 2017. Meanwhile, the most common diagnosed case in 2017 was acute nasopharyngitis (common cold) with a total of 97,785 cases subsequently followed by other URTIs (49,803 cases).¹⁵ No research data has been fetched in relation to the rationality of antibiotic use in primary healthcare centers in the Tegal Regency. This current study therefore aimed to evaluate the quality of antibiotic prescribing for diagnosed respiratory tract diseases among the outpatients of primary healthcare centers in Tegal Regency.

Methods

A cross-sectional study was conducted in six primary healthcare centers having a pharmacist, general physician, as well as dental and oral clinics at sub-regency level in Tegal Regency, Central Java, Indonesia. This research has been approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Universitas Indonesia (no. 0762/UN2.

F1/ETIK/2018) as well as by the Board of Regional Development Planning and Research and Development (Bappeda and Litbang) of Tegal Regency.

Selected prescriptions were those containing systemic antibiotics for outpatients during June–August 2018. The minimum sample target was set to 214 antibiotic prescriptions.¹⁶ Purposive sampling method was employed to collect the samples, followed by selection of prescriptions for diagnosed respiratory tract diseases to be analyzed qualitatively (Figure 1). Data in the prescriptions consisted of patient's name, age, diagnosis, prescriber, name of drugs, and administered regimen. Diagnosis could also be traced or obtained from the medical record. If the medical record contained no information about the diagnosis, the prescription would be invalid (excluded). Prescribing quality was assessed by comparing the choice of drug and dosage regimen (dosage, frequency, and duration of administration) in the prescriptions with the guidelines from the Ministry of Health, the Clinical Practice Guidelines for Physicians in

Primary Healthcare Facilities 2014.¹³

The statistical analysis was performed in Version 18 SPSS Program (SPSS Corp., Chicago, IL, USA). The descriptive analysis involving a Chi-Square test comprised the frequency and percentage of antibiotic use as well as diagnosis of the types of respiratory tract disease.

Results

Of 13362 prescriptions collected from six primary healthcare centers at sub-district level during the research period, 1453 prescriptions for different diagnoses were taken with purposive sampling and 632 prescriptions for diagnosed respiratory tract disease were evaluated. The prescriptions were gathered from the general clinic for patients >5 years old and the mother-child clinic for <5 year-old patients. Of 21 prescribers, most of them were female (90.5%), and these prescribers work as a physician (23.8%), and others (76.2 %) (Table 1). A large majority of antibiotics were prescribed by non physicians (59.2%),

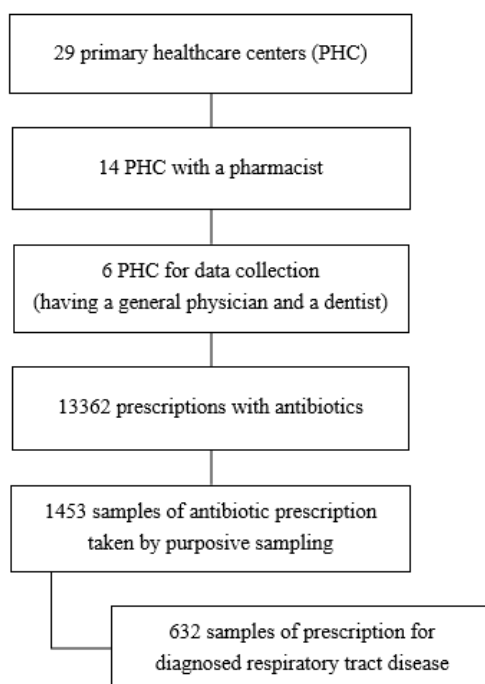


Figure 1 Flowchart of Data Collection

Table 1 Demographic Characteristics of Patients and Prescribers

Characteristic	Quantity (%)
Patients (n=632)	
Sex	
Male	262 (41.5)
Female	370 (58.5)
Age (Years)	
<5	190 (30.1)
6–12	132 (20.9)
13–18	35 (5.5)
19–60	258 (40.8)
>60	17 (2.7)
Number of Prescriptions Written by	
Physician	258 (40.8)
Non-Physician (midwife/nurse)	374 (59.2)
Prescribers (n=21)	
Sex	
Male	2 (9.5)
Female	19 (90.5)
Qualification	
Physician	5 (23.8)
Non-Physician (midwife/nurse)	16 (76.2)
Experience (Years of Service)	
<12.0	8 (38.1)
>12.0	13 (61.9)

administered more to female than to male (58.5% or 370 female patients), and their age ranged >19–60 years old (Table 1).

There were eight diagnoses of respiratory tract disease according to the ICD X code

(Table 2). The most frequent diagnosis was acute nasopharyngitis or common cold (87.2%) followed by acute pharyngitis (6.3%) for URTIs as well as pneumonia (1.9%) for LRTIs. Seven types of antibiotics were prescribed

Table 2 Number of Cases and Distribution of Antibiotic Use in Each Diagnosis

ICD X	Diagnosis	Total (%)	Antibiotics (Total, (%))						
			Amx	Cot	Met	Cip	Cef	Ery	Chlo
J00	Acute Nasopharyngitis (common cold)	551 (87.2)	419 (66.3)	67 (10.6)	0 (0)	45 (7.1)	16 (2.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
J02	Acute Pharyngitis	40 (6.3)	36 (5.7)	0 (0)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)
J03	Acute Tonsillitis	8 (1.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)
J11	Influenza	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)
J18	Pneumonia	12 (1.9)	10 (1.6)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)
J20	Acute Bronchitis	7 (1.1)	5 (0.8)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)
J30	Allergic Rhinitis	5 (0.8)	4 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)	0	0 (0)	0 (0)
J45	Asthma	7 (1.1)	4 (0.6)	0 (0)	0 (0)	3 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total			485 (76.7)	70 (11.1)	1 (0.2)	52 (8.2)	19 (3.0)	3 (0.5)	2 (0.3)

Amx=Amoxicillin; Co=Cotrimoxazole; Met=Metronidazole; Cip=Ciprofloxacin; Cef=Cefadroxil; Ery=Erythromycin; Chlo=Chloramphenicol

Table 3 Distribution of Drug Prescribing Irrationality

Diagnosis	Type of Irrationality (n=623)				Total (%)
	Antibiotic Selection	Dose of Administration	Frequency of Administration	Duration of Administration	
Acute Nasopharyngitis (common cold)	114	57	9	364	544 (86.1)
Acute Pharyngitis	3	0	2	35	40 (6.0)
Acute Tonsillitis	3	0	0	5	8 (1.3)
Influenza	2	0	0	0	2 (0.3)
Pneumonia	0	3	0	7	10 (1.6)
Acute Bronchitis	5	0	0	2	7 (1.1)
Allergic Rhinitis	5	0	0	0	5 (0.8)
Asthma	7	0	0	0	7 (1.1)
Total					623 (98.3)

for the treatment of respiratory tract disease, among which amoxicillin became the most commonly prescribed (76.7%).

Of 632 prescriptions, 621 (98.3%) failed to match the criteria of rational antibiotic prescribing. Inappropriate prescribing included antibiotic selection (22.0%), dosage of administration (9.5%), frequency of administration (1.7%), and duration of administration (65.0%). Irrationality occurred in antibiotic therapy for acute nasopharyngitis (common cold) for all types of inappropriateness (Table 3).

There was an overall difference in the level of antibiotic prescribing rationality between physicians and non-physicians. Antibiotic

prescribing by physicians was 1,828-fold more appropriate than by non-physicians. The prescribers' shorter experience was also a factor in irrational prescribing with odds ratio (OR): 0.536 (Table 4).

Discussion

This study found 632 in 1453 prescriptions (43.49%) intended for diagnosed respiratory tract disease with 95.1% URIs, 3.0% LRIs, and 1.9% other respiratory tract diseases. This finding remains unsurprising due to the high prevalence of acute respiratory tract infections in Indonesia.² Our findings are in line with the research by Ab Rahman, *et*

Table 4 Bivariate Correlation between the Characteristics of Prescribers and the Rationality of Antibiotic Prescribing in Six Primary Healthcare Centers

Characteristic of Prescribers	Rationality of Prescribing (n=9)	OR*	95%CI	p-value
Qualification				
Physician	5 (55.5%)	1.828	0.486–6.874	0.365
Non-Physician	4 (45.5%)			
Experience (Years of Service)				
<12.0	4 (45.5%)	0.536	0.143–2.016	0.349
>12.0	5 (55.5%)			

*OR=Odds ratio

al. in primary healthcare centers (PHC) in Malaysia, indicating antibiotic prescribing for diagnosed acute upper respiratory infection that reached 49.2%, followed by 6.0% acute tonsillitis, 1.7 % acute bronchitis, and 1.3% asthma.¹⁷ Study in Switzerland also found the highest percentage of antibiotic prescribing in primary care for a diagnosis of common cold (25.4%) followed by influenza (21.0%) and acute bronchitis (14.2%).¹⁸

Antibiotic prescribing for URTIs reached 95.1% with prescriptions most frequently given to common cold diagnosis (87.2%). Such diagnosis is a group of disease typically caused by heterogeneous viruses. It is therefore unresponsive to antibiotics and not recommended to be treated with any.¹⁹ Guidelines from the Ministry of Health of the Republic of Indonesia tolerate the administration of antibiotics for common cold if secondary infection is proved to exist.¹³ However, a majority of patient medical records have no information on secondary infections or other medical conditions that require antibiotic administration. Therefore, prescribers must be more selective in giving antibiotic therapy to patients with URTIs, and pharmacists must dispense antibiotics more strictly.

Other respiratory tract diseases administered with antibiotics in this study include allergic rhinitis (0.8%) and asthma (1.1%). Allergic rhinitis is clinically defined as a group of nasal symptoms due to allergens or an inflammation of the nasal membranes mediated by IgE.²⁰ Meanwhile, asthma is a diagnosis associated with chronic inflammation in respiratory organs.²¹ Neither of them are infections. Therefore, no recommendation is made for the use of antibiotics for allergic rhinitis and asthma according to both national and international guidelines, including ARIA for allergic rhinitis and GINA for asthma.^{13,20,22} A study by Baan, *et al.* in the United Kingdom (UK) also indicated a high frequency of

antibiotic prescribing for patients with asthma, including for those with asthma exacerbations alone or with asthma-URTIs combination. In fact, both conditions require no antibiotic therapy.²³ There was limited evidence that antibiotics could be used for asthma attacks, thus leaving it extremely doubtful.²¹ Moreover, the use of antibiotics in asthma improves neither the symptoms nor conditions after an asthma attack.²⁴

This study focused on the quality of antibiotic prescribing for respiratory tract disease in primary healthcare centers in Tegal District. Antibiotic prescribing rationality is assessed from appropriateness of indications, patients, types, and dosage regimen of antibiotics in following the provided guidelines/policy.²⁵ In addition, the qualification and experience of prescribers can affect prescribing quality.²⁶⁻²⁸

Irrationality in duration of administration dominates the findings of this study (65.0%). Overall, antibiotic therapy is administered for 3 days, which is obviously shorter than the average minimum 5-day administration recommended by the guidelines.¹³ This irrationality of duration of administration would potentially lead to antibiotic resistance. Therefore, policy in PHC which allow to prescribe antibiotic only for 3 days should be reviewed. The Nasional Formulary of 2017 also allowed antibiotic prescribing in primary healthcare centers within a regimen period of 10 – 21 days.²⁹ The second most irrationality is in terms of antibiotic selection (22.0%), particularly the choice for common cold. The national guidelines suggest administrating antibiotics, which includes Amoxicillin, Cefadroxil, and Erythromycin, to URTIs, one of which is common cold, when they are accompanied by a secondary infection. Meanwhile, Cotrimoxazole, Ciprofloxacin, and Chloramphenicol are not a choice for such indication.¹³

Based on previous research, some of the factors contributing to the pattern of antibiotic

selection are educational attainment and qualification of the prescribers, competitive environment, and antibiotic availability.³⁰ Our study classified two groups of prescribers, namely physicians and non-physicians. The non-physicians group comprises midwives and nurses who are both representatives of a physicians to provide health services for patients in primary healthcare centers because physicians cannot serve all of the patients. The assignment of nurses and midwives is stipulated in a decree approved by the head of Primary Healthcare Center. This study found that prescribers who work as physicians had 1,828-fold appropriateness in following the national treatment guidelines (95% CI: 0.486–6.874). Shorter term of prescribing experience (<12 years) was also a contributing factor in irrational prescribing (OR: 0.5361, 95% CI: 0.143–2.016). However, both factors were statistically insignificant.

This is different from the findings of a study by Andrajati, *et al.*, in which physicians with shorter term of experience were 3.9-fold more rational in prescribing antibiotics.¹⁴ The difference in the results of our study was highly likely caused by the fact that there were other prescribers than physicians. The number of midwives and nurses was higher and they prescribed more antibiotics. Most of them have not acknowledged nor understood the Clinical Practice Guidelines, especially prescribers' shorter experience. Limited knowledge of prescribing is a contributing factor in antibiotic prescribing.¹⁴ In addition, prescribers with lower educational attainment tend to administer antibiotics more irrationally.^{14, 30}

Rational prescribing can be improved by providing educational intervention for prescribers along with auditing and prescribing feedback.³¹ In addition, the implementation of Antibiotic Stewardship is essential to reduce antibiotic prescribing.^{11,31} In China, the implementation of Antibiotic Stewardship

could reduce antibiotic prescribing in children with ARIs by 29%.¹¹ Reduction of antibiotic prescribing and exposure can decrease the risk of antibiotic resistance.^{32,33} Updating and implementing the national treatment guidelines becomes an important step to reduce the use of antibiotics and improve their rational prescribing.³⁴ Therefore, regular trainings for prescribers and a refresher of national treatment guidelines are required to improve the quality of prescribing.

Conclusion

This cross-sectional study found irrationality in antibiotic prescribing for respiratory tract diseases. Such irrationality was dominated by the duration of administration and antibiotic selection, which would potentially lead to antibiotic resistance. Physicians had 1,828-fold appropriateness in following the national treatment guidelines. Prescribing experience <12 years was also a contributing factor in irrational prescribing. Both the factors affected the rationality of prescription, even though not significant due to lack of sample influenced the rationality.

Acknowledgement

The authors would like to thank all the heads of primary healthcare centers as the research site for the permit as well as to all parties for the support.

Conflict of Interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article

Funding

The study was not funded by any source of grants.

References

1. World Health Organization (WHO). Respiratory tract disease [Accessed on 6 December 2018]. Available at: <http://www.emro.who.int/health-topics/respiratory-tract-diseases/index.html>.
2. Praptiningsih CY, Lafold KE, Wahtuningrum Y, Storms AD, Mangiri A, Luliano AD, Samaan G, et al. Healthcare-seeking behavior for acute respiratory illnesses in two communities of Java, Indonesia: A cross sectional survey. *J Epidemiol Glob Health*. 2016;6(2):77–86. doi: 10.1016/j.jegh.2016.01.002
3. Sukana B, Bisara, D. Kejadian ISPA dan Pneumonia akibat Kebakaran Hutan di Kabupaten Pulang Pisau Provinsi Kalimantan Tengah. *Indones J Health Ecology*. 2015;14(3):250–8.
4. Blackford MG, Glover ML, Reed MD. Lower respiratory tract infections. In: Wells BG, DiPiro, JT, Schwinghammer, TL, DiPiro, CV (Edt). *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: McGraw-Hill Medical Companies Inc; 2015.
5. Boloursaz MR, Lotfian F, Aghahosseini F, Cheraghvandi A, Khalilzadeh S, Farjah A, et al. Epidemiology of lower respiratory tract infection in children. *J Compr Ped*. 2013;4(2):93–8. doi: 10.5812/jcp.10273
6. Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, Saleem F, Md Yusof FR, Mohd Din R, Godman B. Prescribing patterns for upper respiratory tract infections: A prescription-review of primary care practice in Kedah, Malaysia, and the implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(12):1547–56. doi: 10.1586/14787210.2015.1085303
7. Butt AA, Navasero CS, Thomas B, Al Marri S, Al Katheeri H, Al Thani A, et al. Antibiotic prescription patterns for upper respiratory tract infection in the outpatient Qatari population in the private sector. *Int J Infect Dis*. 2017;55:20–3. doi: 10.1016/j.ijid.2016.12.004
8. Madran B, Keske S, Uzun S, Taymaz T, Bakir E, Bozkurt I, et al. Effectiveness of clinical pathway for upper respiratory tract infection in emergency department. *Int J Infect Dis*. 2019;83:154–9. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.022
9. Germeni E, Frodt J, Garside R, Rogers M, Valderas JM, Britten N. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infection in primary care: An update and expanded meta-ethnography. *Br J Gen Pract*. 2018;68(674):e633–45. doi: 10.3399/bjgp18X697889
10. Sözen H, Gönen I, Sözen A, Kutlucan A, Kalemci S, Sahan M. Application of ATC/DDD methodology to evaluation of antibiotic use in a general hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:23. doi: 10.1186/1476-0711-12-23
11. Wei X, Zhang Z, Walley JD, Hicks JP, Zen J, Deng S, et al. Effect of a training and educational intervention for physician and caregivers on antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children at primary care facilities in rural China: A cluster randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1258–67. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30383-2
12. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053–61. doi: 10.1542/peds.2011-1337
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2014 Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
14. Andrajati R, Tilaqza A, Supardi S.

- Factors related to rational antibiotic prescriptions in community health centers in Depok city, Indonesia. *J Infect Public Health*. 2017;10(1):41–8. doi: 10.1016/j.jiph.2016.01.012
15. Dinas Kesehatan Pemerintah Kabupaten Tegal. *Profil Kesehatan Kabupaten Tegal Tahun 2017*. Slawi: Dinas Kesehatan Pemerintah Kabupaten Tegal.
 16. Zhang HH, Du Y, Liu W, Song SD, Zhao W, Huang GW, et al. Effectiveness of antibiotic use management in Tianjin (2011–2013): A quasi-experimental study. *Med Sci Monit*. 2017;23:725–31. doi: 10.12659/MSM.899848
 17. Ab Rahman N, Teng CL, Sivasampu S. Antibiotic prescribing in public and private practice: A cross-sectional study in primary care clinics in Malaysia. *BMC Infect Dis*. 2016;16:208. doi: 10.1186/s12879-016-1530-2
 18. Glinz D, Reyes AL, Saccilotto R, Widmer AF, Zeller A, Bucher HC, et al. Quality of antibiotic prescribing of Swiss primary care physicians with high prescription rates: A nationwide survey. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(11):3205–12. doi:10.1093/jac/dkx278
 19. Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infection. *Am Fam Physician*. 2012;86(9):817–22.
 20. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines–2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:950–8.
 21. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbation of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD002741. doi: 10.1002/14651858.CD002741.pub2
 22. Global Initiative for Asthma (GINA) Pocket guide for asthma management and prevention (for adult and children older than 5 years): A pocket guide for health professionals. Global Initiative for Asthma (GINA): 2010.
 23. Baan EJ, Janssens HM, Kerckaert T, Bindels PJE, de Jongste JC, Sturkenboom MCJM, et al. Antibiotic use in children with asthma: Cohort study in UK and Dutch primary care database. *BMJ Open*. 2018;8(11):e022979. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022979
 24. Asthma UK. *Asthma and Antibiotics* [Accessed on: 10 December 2018]. Available at: <https://www.asthma.org.uk>.
 25. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
 26. Worku F, Tewahido D. Retrospective assessment of antibiotics prescribing at public primary healthcare facilities in Addis Ababa, Ethiopia. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2018; 4323769. doi: 10.1155/2018/4323769
 27. Shamsuddin S, Eid Akkawi M, Zaidi STR, Ming LC, Manan MM. Antimicrobial drug use in primary healthcare clinics: A retrospective evaluation. *Int J Infect Dis*. 2016;52:16–22. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.013
 28. Chem ED, Anong DN, Akoachere JFKT. Prescribing patterns and associated factors of antibiotic prescription in primary health care facilities of Kumbo East and Kumbo West Health Districts, North West Cameroon. *Plos One*. 2018.13(4): e0196861. doi: 10.1371/journal.pone.0193353
 29. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/659/2017 tentang Formularium Nasional*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
 30. Choi KH, Park SM, Lee JH, Kwon S.

- Factors affecting the prescribing patterns of antibiotics and injection. *J Korean Med Sci.* 2012;27(2):120–7. doi: 10.3346/jkms.2012.27.2.120
31. Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, et al. Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: A randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2013;309(22):2345–52. doi: 10.1001/jama.2013.6287
32. Shallcross L, Beckley N, Rait G, Hayward A, Petersen I. Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: A cohort study using electronic health records. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1818–24. doi: 10.1093/jac/dkx048
33. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096
34. Tyrstrup M, Beckman A, Molstad S, Engstrom S, Lanneiring C, Melander E, et al. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infection Swedish primary care-A retrospective study of electronic patient records. *BMC Infect Dis.* 2016;16:709–18. doi: 10.1186/s12879-016-2018-9

Pemantauan Kadar Obat Indeks Terapi Sempit Melalui Estimasi Kadar Obat di Dalam Darah pada Pasien Rawat Inap di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto

Masita W. Suryoputri, Ika Mustikaningtias, Laksmi Maharani

Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Indonesia

Abstrak

Pemantauan kadar obat dalam darah dapat dilakukan secara matematika dengan pendekatan farmakokinetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui estimasi kadar obat indeks terapi sempit di dalam darah sesuai dosis yang diberikan pada pasien rawat inap di rumah sakit. Pemantauan kadar obat dalam darah perlu dilakukan untuk menjamin tercapainya kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor melalui aturan dosis yang diberikan, sehingga dapat mencegah timbulnya efek toksik dan mencapai *clinical outcome* pasien. Penelitian ini menggunakan metode rancangan observasional. Data mengenai dosis dan frekuensi pemberian obat diperoleh dari data rekam medik pasien, kemudian dilakukan perhitungan estimasi kadar tunak dalam darah (Css) dengan pendekatan secara farmakokinetik. Data diolah secara deskriptif analitik. Subjek penelitian adalah pasien rawat inap yang mendapatkan terapi aminofilin intravena (iv), fenitoin iv dan digoxin per oral (po) di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto selama bulan Juni–Agustus 2019. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada estimasi kadar aminofilin di dalam darah, sebanyak 13 pasien (61,9%) berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 8 pasien (38,1%) di luar rentang terapi; pada estimasi kadar fenitoin di dalam darah, sebanyak 8 pasien (28,1%) berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 24 pasien (71,9%) berada di luar rentang terapi; dan pada estimasi kadar digoxin di dalam darah, sebanyak 4 pasien (11,8%) berada di dalam rentang terapi (0,50–0,90 ng/mL) dan 30 pasien (88,2%) berada di luar rentang terapi. Jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di dalam rentang terapi adalah 25 pasien (28,7%) dan jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di luar rentang terapi adalah 62 pasien (71,3%) sesuai dosis yang diberikan kepada pasien. Kadar obat di luar rentang terapi dikhawatirkan dapat menimbulkan kejadian toksisitas dan kemungkinan tidak dapat menghasilkan *clinical outcome* yang diinginkan.

Kata kunci: Aminofilin, digoxin, estimasi kadar obat, fenitoin

Monitoring the Levels of Drugs with Narrow Therapeutic Index through Blood Estimations of Patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Hospital, Purwokerto

Abstract

The blood drug levels is possibly monitored mathematically, using a pharmacokinetic approach. This study is aimed to determine the estimations for drugs with narrow therapeutic index in the blood according to the draft dosage rules provided to hospital inpatients. In addition, an observational design was employed, and data related to dose and frequency of administration was obtained from medical records. Therefore the blood concentration steady state levels (Css) was estimated using a pharmacokinetic approach, and descriptive-analytical method was used for analysis. The research subjects include inpatients receiving aminophylline intravenous (iv), phenytoin iv and digoxin per oral (po) at the Pulmonary, Nerve and Heart Wards (Internal Medicine) of Prof. Dr. Margono Soekardjo Hospital, Purwokerto, from June–August, 2019. The results showed a total of 13 patients (61.9%) to be in the therapeutic range (10–20 mg/L) for estimated aminophylline levels, while 8 (38.1%) were not. In addition, 8 patients (28.1%) were within the therapeutic range (10–20 mg/L) for phenytoin, while 24 (71.9%) were not, and 4 patients (11.8%) were in the therapeutic range (0.50–0.90 ng/mL) of digoxin, while 30 (88.2%) were not. In conclusion, a total of 25 individuals (28.7%) had estimated blood drug levels within the therapeutic range, while 62 (71.3%) were outside the expected values, according to the administered dose. These unsuitable levels possibly cause toxicity events, and are forecasted to not produce the desired clinical outcome.

Keywords: Aminofilin, digoxin, estimation of concentration drug, fenitoin

Korespondensi: apt. Masita W. Suryoputri, M.Sc., Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia, *email:* masitawulandarisuryoputri@gmail.com
Naskah diterima: 17 September 2019, Diterima untuk diterbitkan: 5 Mei 2020, Diterbitkan: 29 Juni 2020

Pendahuluan

Pelayanan kefarmasian di rumah sakit merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari sistem pelayanan kesehatan rumah sakit yang berorientasi kepada pelayanan pasien, penyediaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai yang bermutu dan terjangkau bagi peserta pelayanan farmasi klinik. Pelayanan farmasi klinik merupakan pelayanan secara langsung yang diberikan apoteker kepada pasien dalam meningkatkan keberhasilan terapi (*clinical outcome*) dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping karena obat untuk tujuan keselamatan pasien (*patient safety*) sehingga kualitas hidup pasien (*quality of life*) terjamin.¹ Kegiatan pelayanan kefarmasian yang berorientasi pada pasien di antaranya adalah pemantauan kadar obat dalam darah, terutama penggunaan obat-obat indeks terapi sempit. Penggunaan obat indeks terapi sempit harus dilakukan pemantauan kadar karena dapat berpengaruh terhadap proses absorpsi, distribusi, eliminasi (ekskresi dan metabolisme) obat di dalam tubuh, sehingga akan meningkatkan risiko efek toksik yang dapat membahayakan keamanan pasien.² Penelitian mengenai estimasi kadar obat menggunakan pendekatan farmakokinetika dengan rumus *concentration steady-state* dapat melihat kesesuaian respon klinis yang terjadi pada pasien.³ Sebuah studi mengenai pemantauan kadar obat dalam darah yang dilakukan oleh Tatlisu (2015) menyatakan bahwa nilai rata-rata kadar digoksin dalam darah sebesar $3,34 \pm 1,23$ ng/mL menyebabkan kematian sebanyak 16 pasien dari 99 pasien yang datang ke rumah sakit.⁴ Penelitian yang dilakukan Sharma, *et al.* (2015) menyatakan bahwa dari pemberian rata-rata dosis fenitoin 227 mg/hari pada anak-anak, orang dewasa, dan lansia didapatkan hasil konsentrasi pada kadar subterapeutik yakni sebesar 37,2%, dalam rentang terapi sebesar 41,3%, supraterapeutik 18%, dan dalam rentang toksik sebesar 2%.⁵

Penelitian Rugelj, *et al.* (2014) mengenai pemantauan kadar aminofilin menggunakan model farmakokinetika menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kadar subterapeutik sebesar 65% dan rata-rata pasien memiliki kadar di bawah kisaran terapeutik.⁶

Pemantauan kadar obat dalam darah di Indonesia belum dapat dilakukan secara ideal yaitu dengan pengambilan sampel darah secara langsung karena biaya yang relatif mahal dan keterbatasan alat yang digunakan serta waktu pengambilan sampel darah yang tepat. Oleh karena itu, pemantauan kadar obat di dalam darah dapat dilakukan dengan peninjauan secara farmakokinetika, yaitu dengan cara menghitung estimasi kadar obat di dalam darah melalui dosis dan frekuensi pemberian obat yang diberikan pada pasien, sehingga dapat diperoleh gambaran/estimasi kadar obat dalam darah pada pasien untuk menghindari efek toksik dan meningkatkan *patient safety* serta ketepatan dosis yang diberikan kepada pasien.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan observasional. Data rekam medis pasien yang diambil meliputi: nama obat, dosis, frekuensi dan pemberian obat, lalu dilakukan perhitungan pada estimasi kadar tunak dalam darah (Css) menggunakan pendekatan farmakokinetika. Data diolah secara deskriptif analitik.

Subjek penelitian ini adalah pasien berusia 18–65 tahun yang mendapatkan aminofilin intravena (iv), fenitoin iv dan digoksin per oral (po) selama dirawat inap di Bangsal Paru, Saraf, Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama bulan Juni–Agustus 2019. Pasien yang menjadi subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini antara lain pasien berusia 18–65 tahun yang menerima aminofilin iv, fenitoin iv dan digoksin po; memiliki data rekam medis

yang lengkap (berat badan, usia, tanda vital, riwayat penyakit dan pengobatan, dosis dan frekuensi pemberian obat); bersedia menjadi responden penelitian yang dibuktikan dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian antara lain pasien dengan usia ≥ 65 tahun, pasien tidak bersedia menjadi responden penelitian.

Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari pihak RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Selain itu, penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan etik berdasarkan *ethical approval* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto (no. 420/075 079/IV/2019).

Hasil

Karakteristik responden

Pada penelitian ini, terdapat tiga kelompok responden yang menggunakan obat indeks terapi sempit, yaitu aminofilin, fenitoin dan digoksin. Data penelitian diambil dari rekam medis dan hasil wawancara pasien rawat inap di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Jumlah responden yang memenuhi kriteria inklusi pada kelompok responden penerima aminofilin, fenitoin dan digoksin masing-masing sebanyak 19 pasien, 30 pasien, dan 34 pasien; dan kriteria eksklusi sebanyak 5 pasien, 26 pasien, dan 34 pasien. Alasan terbesar responden dieksklusi adalah pasien berusia ≥ 65 tahun (55,38%) dan tidak bersedia menjadi responden penelitian ini (18,46%). Karakteristik responden yang mendapatkan terapi aminofilin dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, diagnosis, dan kondisi penyerta lain dan dapat dilihat pada Tabel 1. Karakteristik responden yang mendapatkan terapi fenitoin dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan diagnosis dapat dilihat pada Tabel 2. Karakteristik responden yang mendapatkan terapi digoksin dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, kondisi serum kreatinin dan diagnosis utama dan dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 1 dan Tabel 2, data karakteristik responden yang mendapatkan aminofilin dan digoksin menunjukkan bahwa jumlah pasien berjenis kelamin perempuan (52,60% dan 52,90% berturut-turut) lebih banyak dibandingkan pasien berjenis kelamin laki-laki (47,4% dan 47,10% berturut-turut).

Tabel 1 Karakteristik Responden yang Menerima Aminofilin

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=19)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	9	47,4
Perempuan	10	52,6
Usia (tahun)		
18–25	1	5,3
26–35	1	5,3
36–45	2	10,5
46–55	6	31,6
56–65	9	47,4
Diagnosis		
Bronkiektasis	1	5,3
Efusi pleura	1	5,3
Massa paru	1	5,3
Dispnea	2	10,5
Asma	6	31,6
Penyakit paru obstruktif kronis (PPOK)	8	42,1

Tabel 3 Karakteristik Responden yang Menerima Digoksin

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=34)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	47,1
Perempuan	18	52,9
Usia (tahun)		
18–25	1	2,9
26–35	1	2,9
36–45	3	8,8
46–55	15	44,1
56–65	13	38,3
Diagnosis		
AF	1	2,9
CHF	9	26,5
AF dan CHF	20	58,8
Lainnya	4	11,8

Keterangan: AF=Atrial fibrillatio; CHF=Congestive heart failure

Responden yang menerima fenitoin pasien berjenis kelamin laki-laki (53,33%) lebih besar dibandingkan dengan pasien perempuan (46,67%) (Tabel 3).

Dosis obat yang diberikan pada pasien Dosis aminofilin iv *drip*, digoksin po dan fenitoin iv yang diberikan pada pasien dapat dilihat pada Tabel 4. Jumlah pasien yang menerima aminofilin iv *drip* dosis 240 mg/hari adalah 19 pasien (100%), di antaranya 12 pasien (63,2%) memiliki durasi pemberian

<5 hari dan 7 pasien (38,8%) memiliki durasi pemberian 5–10 hari. Jumlah pasien yang menerima digoksin po dengan dosis 0,125 mg/hari adalah 19 pasien (55,9%) dan dosis 0,250 mg/hari adalah 15 pasien (41,1%). Sebanyak 21 pasien (61,8%) memiliki durasi pemberian digoksin po 5–10 hari dan 13 pasien (38,2%) memiliki durasi <5 hari selama di rawat inap. Jumlah pasien rawat inap yang menggunakan dosis fenitoin iv dengan dosis 100 mg adalah 28 pasien (93,3%) dan dosis 200 mg adalah 2 pasien (6,7%), dan terdapat 27 pasien (90%)

Tabel 3 Karakteristik Responden yang Menerima Fenitoin

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=30)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	16	53,3
Perempuan	14	46,7
Usia (tahun)		
18–25	3	10,0
26–35	5	16,7
36–45	5	16,7
46–55	12	40,0
56–65	5	16,7
Diagnosis		
Epilepsi	12	40,0
Stroke	10	33,3
Encephalitis	3	10,0
Human immunodeficiency virus (HIV)	3	10,0
Tetanus	2	6,7

Tabel 4 Dosis Obat yang Diberikan Kepada Responden

Penggunaan Obat	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Aminofilin Intravena (iv) Drip (n=19)		
Dosis (sekali pakai)		
240 mg	19	100
480 mg	0	0
Durasi Pemberian		
<5 hari	12	63,2
5–10 hari	7	38,8
Digoksin Per Oral (po) (n=34)		
Dosis (mg/hari)		
0,125 mg	19	55,9
0,250 mg	15	41,1
Durasi Pemberian		
<5 hari	13	38,2
5–10 hari	21	61,8
Fenitoin Intravena (iv) Bolus (n=30)		
Dosis (sekali pakai)		
100 mg	28	93,3
200 mg	2	6,7
Durasi Pemberian		
<5 hari	27	90
5–10 hari	3	10

dengan durasi pemberian <5 hari dan 3 pasien (10%) dengan durasi pemberian 5–10 hari selama di rawat inap.

Estimasi kadar obat dalam darah

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rancangan aturan dosis yang diberikan pada pasien memiliki estimasi kadar obat di dalam darah yang sangat bervariasi. Beberapa pasien memiliki estimasi kadar obat berada di dalam rentang terapi dan di luar rentang terapi. Estimasi kadar obat di dalam darah pasien dihitung dengan menggunakan rumus farmakokinetika. Hasil perhitungan estimasi kadar obat di dalam darah yang didapat akan memengaruhi *clinical outcome* yang dicapai oleh pasien. Aminofilin, digoksin dan fenitoin merupakan obat-obat yang termasuk dalam golongan obat indeks terapi sempit sehingga diperlukan pemantauan kadar obat di dalam darah untuk meningkatkan *clinical outcome* pasien serta mencegah kejadian efek toksik

yang mungkin terjadi akibat kadar obat dalam darah pasien berada di luar rentang terapi. Pada kelompok responden yang menerima aminofilin, terdapat 13 pasien (61,9%) yang berada di dalam rentang terapi (10–20 mg/L) dan 8 pasien di luar rentang terapi, dengan 5 pasien (23,8%) di bawah rentang terapi (<10 mg/L) dan 3 pasien (14,3%) di atas rentang terapi (>20 mg/L) (Tabel 5). Pada kelompok responden yang menerima fenitoin, terdapat 8 pasien (28,125%) yang berada di dalam rentang terapi dan 24 pasien berada di luar rentang terapi, dengan 23 pasien (68,75%) berada di bawah rentang terapi (<10 mg/L) dan 1 pasien (3,125%) berada di atas rentang terapi (>20 mg/L) (Tabel 5). Hasil tersebut menunjukkan bahwa estimasi kadar fenitoin dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan dengan yang di luar rentang terapi. Pada estimasi kadar digoksin dalam darah, yang berada di dalam rentang terapi (0,50–0,90 ng/mL) sebanyak 4

Tabel 5 Estimasi Kadar Responden yang Menerima Aminofilin, Fenitoin, dan Digoxin

Estimasi Kadar	Jumlah	Persentase (%)
Aminofilin (n=21)		
Di bawah rentang (<10 mg/L)	5	23,8
Di dalam rentang (10–20 mg/L)	13	61,9
Di atas rentang (>20 mg/L)	3	14,3
Fenitoin (n=32)		
Di bawah rentang (<10 mg/L)	23	68,7
Di dalam rentang (10–20 mg/L)	8	28,1
Di atas rentang (>20 mg/L)	1	3,2
Digoxin (n=34)		
Di bawah rentang (<0,5 ng/mL)	0	0
Di dalam rentang (0,5–0,9 ng/mL)	4	11,8
Di atas rentang (1,0–2,0 ng/mL)	17	50,0
>2,0 ng/mL	13	38,2

pasien (11,8%) sedangkan yang berada di luar rentang terapi sebanyak 30 pasien, dengan 17 pasien (50%) berada pada rentang terapi 1,0–2,0 ng/mL dan 13 pasien berada pada rentang terapi >2,0 ng/mL (Tabel 5).

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini, pada kategori jenis kelamin pasien yang mendapatkan terapi aminofilin dan digoksin, dapat diketahui bahwa pasien perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan secara gender, keseimbangan hormonal, komposisi tubuh dan aktivitas dari enzim tertentu memberikan manifestasi yang berbeda pada suatu individu, sehingga akan terdapat perbedaan antara laki-laki dan perempuan meskipun menggunakan obat dengan dosis dan jalur pemberian yang sama.⁷ Penyebab jumlah pasien perempuan lebih besar dibandingkan pasien laki-laki pada kelompok responden yang mendapatkan digoksin disebabkan perempuan memiliki risiko menderita penyakit jantung 0,3% lebih tinggi dibanding laki-laki.⁸ Jumlah responden laki-laki yang mendapat fenitoin lebih besar dibandingkan perempuan disebabkan adanya faktor risiko cedera kepala dua kali lipat lebih besar pada laki-laki dibandingkan perempuan sehingga dapat menyebabkan kejang.⁹

Pada kelompok pasien yang mendapatkan aminofilin, jika berdasarkan usianya, jumlah pasien terbanyak merupakan pasien berusia 56–65 tahun dengan diagnosis penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) dan asma. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian Sihombing, *et al.* (2010) dan Indreswari, *et al.* (2014) yang menyatakan bahwa kejadian asma dan PPOK paling banyak terjadi pada pasien berusia >60 tahun.^{10,11} Usia di atas 60 tahun merupakan faktor risiko independen eksaserbasi asma dan PPOK. Meningkatnya usia pasien sejalan dengan meningkatnya kejadian gangguan pernafasan. Penuaan pada sistem pernafasan dikaitkan dengan perubahan pada kelainan inflamasi paru-paru, penurunan anatomi serta fungsional paru-paru, dan perubahan lainnya yang dapat memperburuk prognosis.¹² Pada kelompok pasien yang menggunakan fenitoin, jumlah terbanyak berada pada rentang usia 46–55 tahun dengan diagnosis terbanyak epilepsi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Pannem dan Chintia (2019) bahwa insidensi kejang tertinggi terjadi pada pasien berusia <60 tahun.¹³ Etiologi kejang pada pasien berusia >40 tahun disebabkan kejang simtomatik akut. Penyakit serebrovaskular, cedera otak, tumor, neoplasma, dan infeksi sistem saraf pusat merupakan penyebab utama terjadinya kejang simtomatik akut

dan memiliki risiko meningkatkan epilepsi.¹⁴ Angka epilepsi juga meningkat pada pasien dewasa hingga geriatri disebabkan oleh faktor sosial-ekonomi sehingga penderita epilepsi menjadi enggan untuk berobat.¹⁵ Kelompok usia pasien terbanyak yang menggunakan digoksin adalah kelompok pasien berusia 46–55 tahun dengan diagnosis *atrial fibrillation* (AF) dan *congestive heart failure* (CHF). Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Ragab, *et al.* (2012) bahwa usia penderita CHF dan AF terjadi pada rentang usia 44–82 tahun.¹⁶

Pemantauan terapi obat perlu dilakukan guna memperoleh terapi yang efektif melalui aturan dosis untuk menjamin tercapainya kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor. Kadar obat di dalam darah didasarkan pada konsep bahwa efek farmakologi berkorelasi secara nyata dengan kadar obat di dalam reseptor.¹⁷ Obat-obat yang termasuk indeks terapi sempit adalah aminofilin, fenitoin dan digoksin. Aminofilin dapat digunakan untuk atasi keluhan sesak nafas pada pasien asma dan PPOK. Aminofilin merupakan salah satu obat dengan indeks terapi yang sempit (10–20 mg/L) yang memiliki potensi yang tinggi untuk menginduksi *adverse drug reaction* (ADR).¹⁸ Fenitoin merupakan agen anti epilepsi yang efektif digunakan untuk menangani kejang parsial dan kejang tonik klonik. Hal ini juga diperkuat oleh the *United States Federal Drug Authority* (US FDA) yang telah menyetujui bahwa fenitoin dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati kejang yang terjadi selama ataupun sesudah dilakukannya bedah saraf.¹⁹ Fenitoin memiliki indeks terapi sempit dengan kisaran terapi 10–20 mg/L (40–80 $\mu\text{mol/L}$) dan memiliki profil farmakokinetika yang nonlinear. Hal ini disebabkan sistem enzim yang terlibat dalam metabolisme fenitoin secara bertahap ikut menjadi jenuh, sehingga menyebabkan eliminasi fenitoin menjadi menurun dan dosis obat dalam darah meningkat.²⁰ Digoksin yang

dapat digunakan untuk terapi gagal jantung memiliki indeks terapi sempit dengan kisaran terapi 0,5–0,9 ng/mL.²¹

Kadar obat di dalam darah dapat ditafsirkan dengan melalui pendekatan farmakokinetika klinis agar dapat dilakukan perkiraan secara kuantitatif antara dosis dan efek.¹⁰ Perhitungan kadar obat dalam darah dapat mengasumsikan hubungan yang dapat ditentukan antara dosis dan konsentrasi obat dalam darah pada fase farmakokinetika dan *clinical outcome* pada fase farmakodinamik.²² Kadar obat dalam keadaan tunak (*concentration steady state*; C_{ss}) terjadi ketika jumlah obat yang diberikan (dalam periode waktu tertentu) sama dengan jumlah obat yang dihilangkan (Cl) dalam periode yang sama. Waktu untuk mencapai kadar tunak tergantung pada waktu paruh obat. Untuk menghitung estimasi kadar obat dalam keadaan tunak atau *steady state* (C_{ss}) dapat menggunakan rumus Bauer dan Winter untuk kadar aminofilin, rumus Michaelis-Menten untuk kadar fenitoin dan rumus Mosadegh dan Bafghi.^{23,24,17}

Pemantauan kadar obat di dalam darah menjadi penentu keberhasilan terapi pasien, termasuk dalam pemantauan pada ketepatan pemberian dosis yang diberikan pada pasien.²⁵ Dalam penelitian ini, kelompok responden menerima aminofilin melalui rute pemberian iv *drip*. Pemberian aminofilin iv *drip* dapat mengurangi fluktuasi antara palung dan puncak kadar obat dalam darah.¹⁷ Aminofilin *drip* diberikan secara lambat selama 20–40 menit, karena pemberian iv bolus dengan tekanan dapat menimbulkan *cardiac arrest*, hipertensi dan meningkatkan risiko kejadian toksisitas.^{26,27} Dosis pemeliharaan pada orang dewasa normal dari penggunaan aminofilin iv *drip* yang dilarutkan oleh cairan infus RL yakni sebesar 0,5–1 mg/kgBB/jam.²⁸ Durasi dari penggunaan aminofilin terbanyak yaitu selama <5 hari. Penggunaan aminofilin iv selama 4 hari dapat memperlihatkan perbaikan gejala sesak nafas dengan kondisi membaik.²⁹

Pada kelompok responden yang menerima digoksin, pemberian dosis digoksin adalah sebesar 0,125 mg/hari dan 0,250 mg/hari. Dosis harian digoksin yang direkomendasikan untuk penderita CHF adalah 0,0625–0,125 mg/hari dan untuk penderita AF adalah 0,125–0,250 mg/hari.³⁰ Durasi penggunaan digoksin po pada pasien terbanyak adalah 5–10 hari. Penggunaan digoksin tidak hanya digunakan selama rawat inap di rumah sakit, akan tetapi penggunaannya tetap dilanjutkan meskipun sudah pulang dari rumah sakit. Penggunaan digoksin yang dilakukan secara rutin dapat menurunkan angka rawat inap pasien CHF dan AF melalui penurunan risiko fraksi ejeksi, peningkatan curah jantung dan mengurangi tekanan kapiler paru tanpa menyebabkan peningkatan detak jantung atau penurunan tekanan darah.³¹ Kelompok responden yang menerima fenitoin, pemberian dosis fenitoin iv adalah sebesar 100 mg/hari dan 200 mg/hari. Pemberian dosis tersebut telah sesuai dengan dosis pemeliharaan fenitoin iv yang direkomendasikan, yaitu sebesar 200–400 mg/hari.³² Durasi dari penggunaan fenitoin iv terbanyak adalah selama <5 hari. Hal ini disebabkan penggunaan fenitoin iv jangka pendek merupakan terapi yang digunakan untuk mencegah terjadinya kejang, dan untuk menghindari efek yang tidak diinginkan.³³ Penggunaan fenitoin iv jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan gastrointestinal (mual, diare, konstipasi dan disfagia), ruam kulit yang muncul 2–8 minggu awal penggunaan, abnormalitas vit D (osteoporosis), hiperplasia gingiva.^{34,27,35}

Pada kelompok responden yang menerima aminofilin, jumlah pasien dengan estimasi kadar aminofilin di dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih banyak dibandingkan yang di luar rentang terapi. Pemberian aminofilin pada dosis terukur dapat menghasilkan perbedaan kadar obat di dalam darah pada tiap-tiap individu.^{6,23} Perbedaan kadar obat di dalam darah dapat

menunjukkan perbedaan respon klinis. Kadar obat dalam darah yang berada di bawah kadar rentang terapi dapat memungkinkan adanya respon terapi yang ditimbulkan tidak efektif dan juga memungkinkan adanya perbaikan gejala.²⁷ Namun berdasarkan hasil penelitian Lorensia, *et al.* (2018), pasien dengan kadar aminofilin di bawah rentang terapi dapat memberikan perbaikan gejala asma.²⁴ Hal ini menunjukkan bahwa respon klinis bersifat individual, seperti pada perubahan kepekaan reseptor dan perbedaan kemampuan organ dari setiap individu untuk dalam metabolisme dan eliminasi obat.¹⁷ Variasi kondisi individu seperti tingkat keparahan penyakit, gangguan fungsi hati, pasien gagal jantung, orang tua dengan kormobiditas, dan kombinasi dalam regimen terapi dapat memengaruhi secara signifikan dalam penetapan kadar obat dalam darah.³⁶ Pasien dengan gangguan jantung dan gangguan hati akan berpengaruh pada nilai waktu paruh ($T_{1/2}$) dan klirens (Cl) yang merupakan parameter farmakokinetika primer yang nilainya tergantung pada faktor fisiologis tubuh.¹⁷ Gangguan hati akan memperpanjang waktu paruh dan mengurangi nilai klirens sampai dengan 50%. Gangguan jantung menyebabkan berkurangnya klirens aminofilin karena adanya penurunan aliran darah hati sekunder akibat gangguan curah jantung.

Pada kelompok responden yang menerima fenitoin, jumlah pasien dengan estimasi kadar fenitoin di dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan yang di luar rentang terapi. Hasil tersebut didukung oleh hasil penelitian Sharma, *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa kadar fenitoin berada dalam rentang terapi sebesar 41,3%, subterapi sebesar 37,2%, supraterapi 18,0%, dan dalam rentang toksik sebesar 2%.⁵ Beberapa faktor yang dapat memengaruhi estimasi kadar fenitoin dalam darah pada penelitian ini salah satunya adalah dosis yang diberikan. Pada pasien baru, dosis awal

fenitoin yang diberikan adalah 300 mg/hari tanpa memperhatikan berat badan pasien. Pemberian dosis awal pada pasien baru dapat diterima oleh beberapa pasien, namun dapat menimbulkan estimasi kadar fenitoin dalam darah di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L).²⁷ Faktor lainnya adalah parameter Michaelis dan Menten yaitu nilai V_{max} dan K_m dapat memengaruhi perubahan kadar fenitoin di dalam plasma.¹⁷

Pada penelitian ini, estimasi kadar fenitoin dalam darah terbanyak berada di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L) yaitu sebanyak 23 pasien (68,75%) dan 1 pasien (3,2%) memiliki nilai estimasi kadar di atas rentang terapi (>20 mg/L). Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan frekuensi pemberian fenitoin yang dapat berpengaruh pada *maintenance dose*. *Maintenance dose* penggunaan fenitoin per hari didapatkan yaitu dengan cara mengalikan frekuensi pemberian obat dengan dosis sekali pakai yang dapat berbeda pada tiap-tiap individu.¹⁷ Perbedaan kadar obat dalam darah dapat memberikan respon klinis yang berbeda antarindividu. Respon klinis bersifat individual, dan referensi kisaran rentang terapi fenitoin mungkin tidak berlaku untuk semua pasien yang perbedaannya dapat disebabkan tipe kejang, keparahan gangguan yang mendasarinya atau kelainan genetik.³⁷ Berdasarkan hasil penelitian Rahmatullah, *et al.* (2013), pasien yang memiliki estimasi kadar fenitoin dalam darah di bawah kisaran rentang terapi dapat memberikan hasil terapi yang baik dilihat dari durasi bebas kejang.³⁸ Namun, Wu dan Lim (2013) menyatakan bahwa estimasi kadar obat di bawah rentang terapi tidak dapat memberikan hasil terapi yang baik terhadap penghambatan kejang.¹⁹ Beberapa pasien dengan kadar fenitoin dalam darah di bawah kisaran rentang terapi (<10 mg/L) dapat mencapai hasil terapi yang baik, namun pasien yang lain dengan kadar fenitoin dalam darah di atas kisaran rentang terapi (> 20 mg/L) dapat mencapai hasil terapi tanpa

disertai adanya efek samping.

Pada fenitoin, proses metabolisme obat dalam tubuh mengalami saturasi enzimatis disebabkan sebagian besar fenitoin (95%) dimetabolisme terutama oleh enzim sitokrom P450 yaitu CYP2C9 dan CYP2C19 yang jumlahnya dapat bervariasi pada tiap individu. Selain itu, waktu paruh ($t_{1/2}$) fenitoin memiliki kisaran antara 7–80 jam tergantung dari kadar obat di dalam darah (rata-rata waktu paruh fenitoin 20 jam pada dosis 10–20 mg/L).²⁷ Pada kadar darah yang sangat rendah, metabolisme fenitoin mengikuti prinsip kinetika orde pertama. Namun seiring peningkatan kadar fenitoin dalam darah, terjadi perpanjangan eliminasi obat dan lama tinggal obat dalam tubuh, sehingga meski estimasi kadar yang didapatkan berada di bawah kisaran rentang terapi tetap dapat menghasilkan respon terapi.¹⁷

Berdasarkan hasil penelitian ini, pada kelompok responden yang menerima digoksin diketahui pasien dengan estimasi kadar digoksin di dalam darah yang berada di dalam rentang terapi lebih sedikit dibandingkan dengan yang berada di luar rentang terapi. Menurut Benlmouden dan Billaud (2016), rentang terapi yang direkomendasikan untuk kadar digoksin dalam darah yaitu berkisar antara 0,5–0,9 ng/mL sebab kadar digoksin $\geq 1,0$ ng/mL meningkatkan resiko terjadinya toksisitas digoksin dan mortalitas pada pasien.³⁹ Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Maury, *et al.* (2014) juga dinyatakan hal yang sama bahwa kadar digoksin dalam darah ≥ 1 ng/mL meningkatkan mortalitas.⁴⁰ Namun, kadar digoksin dalam darah 1,00–2,00 ng/mL bukan termasuk dalam kadar rentang toksik. Rentang ini hanya menyebabkan tingginya risiko ADR.²¹ Faktor yang memengaruhi tingginya kadar digoksin dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh penggunaan dosis digoksin serta kondisi ginjal pasien yang tidak normal terlihat dari tingginya nilai serum kreatinin pasien. Fungsi ginjal adalah faktor utama yang memengaruhi konsentrasi

digoksin.⁴¹

Hasil perhitungan dari estimasi kadar obat di dalam darah yang diperoleh dapat menunjukkan respon yang berbeda-beda, baik respon klinik maupun respon toksik. Menurut Ye, *et al.* (2019), kadar aminofilin di dalam darah berkorelasi dengan kejadian ADR yang terjadi sebagai efek dari pengobatan.⁴² Kadar digoksin di dalam darah sebesar >2 ng/mL tidak menunjukkan adanya tanda toksisitas.³⁰ Namun, perlu adanya kewaspadaan apabila kadar digoksin di dalam darah mencapai >2 ng/mL, hal ini disebabkan kadar digoksin di dalam darah yang mencapai >3 ng/mL dapat menyebabkan toksisitas pada pasien.¹⁶ Kadar fenitoin di dalam darah yang memiliki rentang kadar terapi (10–20 mg/L) dapat menimbulkan ADR seperti mual yang dapat terjadi selama menggunakan fenitoin.³⁴

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah hasil estimasi kadar obat dalam darah belum dapat dipastikan merupakan kadar obat dalam darah yang sesungguhnya. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kadar obat dalam darah secara aktual dengan mengambil sampel darah pasien secara langsung.

Simpulan

Berdasarkan rancangan aturan dosis yang diberikan kepada pasien rawat inap di Bangsal Paru, Saraf, dan Jantung (Penyakit Dalam) RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, diperoleh bahwa jumlah pasien dengan estimasi kadar obat di dalam darah berada di dalam rentang terapi sebanyak 25 pasien (28,7%) dan jumlah pasien yang memiliki estimasi kadar obat di dalam darah berada di luar rentang terapi sebanyak 62 pasien (71,3%). Kadar obat di luar rentang terapi dikhawatirkan dapat menimbulkan kejadian toksisitas dan kemungkinan tidak dapat menghasilkan *clinical outcome* yang diharapkan. Oleh karena itu, perlu adanya

peran dari apoteker di rumah sakit dalam melakukan pemantauan kadar obat dalam darah dengan pendekatan farmakokinetika untuk mendapatkan estimasi kadar obat di dalam darah terutama pada pasien yang menggunakan obat indeks terapi sempit. Hal ini dilakukan untuk memperkirakan kadar obat serta menjamin kadar obat yang cukup di tempat aksi/reseptor sehingga *clinical outcome* dapat tercapai dan kejadian toksisitas yang tidak diinginkan dapat dihindari.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto atas dana penelitian yang diberikan, dan pihak RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto atas izin, kesempatan, waktu dan tempat yang diberikan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan dana Badan Layanan Umum (BLU) Universitas Jenderal Soedirman tahun anggaran 2018.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
2. Shargel L, Yu ABC. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics, 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2016.

3. Endriastuti NE, Wahyono D, Sukarno R. Evaluasi pendosisan gentamisin pada pasien anak pneumonia berat. *J Manag Pharm Pract*. 2015;5(1):27–32. doi: 10.22146/jmpf.25
4. Tatlisu MA, Ozcan KS, Gungor B, Zengin A, Karatas MB, Nurkalem B. Inappropriate use of digoksin in patient presenting with digoksin toxicity. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(2):143–146. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.007
5. Sharma S, Tabassum F, Dwivedi P, Agarwal R, Kushwaha S, Bala K, et al. Critical appraisal of serum phenytoin variation with patient characteristics in a North Indian population. *Neurol India*. 2015;63(2):202–8. doi: 10.4103/0028-3886.156281
6. Rugelj N, Trobec KV, Pišlar M, Brguljan PM, Košnik M, Mrhar A. Evaluation of theophylline therapeutic drug monitoring service. *Zdrav Vestn*. 2015;84(3):191–202. doi: 10.6016/ZdravVestn.1174
7. Tozer TN, Rowland M. *Clinic Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and applications*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
9. Frost RB, Farrer TJ, Primosch M, Hedges DW. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: A meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):154–9. doi: 10.1159/000343275
10. Sihombing M, Alwi Q, Nainggolan O. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit asma pada usia ≥ 10 tahun di Indonesia. *J Respir Indo*. 2010;30(2):85–91.
11. Indreswari YS, Rumende CS, Pitoyo. Faktor-faktor yang berhubungan dengan eksaserbasi pada pasien penyakit paru obstruktif kronik di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Indones J Chest Crit Emerg Med*. 2014;1(4):160–6.
12. Hasan H, Maranatha RA. Perubahan fungsi paru pada usia tua. *J Respirasi*. 2017;3(2):52–7. doi: 10.20473/jr.v3-I.2.2017.52-57
13. Pannem RB, Chintia VK. Aetiology of new onset seizures in cases admitted to an intensive care unit of tertiary care hospital: A two year study. *Int J Adv Med*. 2019;6(3):744–9. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20192085
14. Liu S, Yu W, Lu Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1425–34. doi: 10.2147/NDT.S107905
15. Listiana SA, Setiawan D, Susanti. Identifikasi permasalahan dosis dan interaksi obat pada pasien askes dan umum penderita epilepsi di RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Pharmaceut J Indones*. 2012;2(9):58–73. doi: 10.30595/pji.v9i2.700
16. Ragab AR, Al-Mazroua MK, Abdel-Rahman RH. Clinical utility of serum digoksin level in cardiac patients for diagnosis of chronic digitalis toxicity. *J Clinic Toxicol*. 2012;2(9):150. doi: 10.4172/2161-0495.1000150
17. Wahyono D. *Farmakokinetika klinik konsep dasar dan terapan dalam farmasi klinik*. Yogyakarta: UGM Press; 2013.
18. Lal D, Manocha S, Ray A, Vijayan VK, Kumar R. Comparative study of the efficacy and safety of theophylline and doxofylline in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2015;26(5):443–51. doi: 10.1515/jbcpp-2015-0006
19. Wu MF, Lim WH. Phenytoin: A guide to therapeutic drug monitoring. *Proceedings Singapore Healthc*. 2013;22(3):198–202. doi: 10.1177/201010581302200307
20. Tobler A, Hösli R, Mühlebach A, Huber A. Free phenytoin assessment in patients:

- measured versus calculated blood serum levels. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(2):303–9. doi: 10.1007/s11096-015-0241-x
21. Pincus M. Digoksin toxicity. *Aust Prescr.* 2016;39(1):18–20. doi: 10.18773/austprescr.2016.006
 22. Setiabudy R. Therapeutic drug monitoring: Focus on conditions in Indonesia. *Acta Med Indones.* 2011;43(3):208–11.
 23. Cooney L, McBride A, Lilley A, Sinha I, Johnson TN, Hawcutt DB. Using pharmacokinetic modelling to improve prescribing practices of intravenous aminophylline in childhood asthma exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;43(4):6–11. doi: 10.1016/j.pupt.2017.01.007
 24. Lorensia A, Zullies I, Andayani TM, Rivan VS, Hantoro KAA, Firanita LD. Efektivitas dan risiko toksisitas aminofilin intravena pada pengobatan awal serangan asma. *Indones J Clin Pharm.* 2018;7(2):78–88. doi: 10.15416/ijcp.2018.7.2.78
 25. Hakim L. Optimasi dosis: Aplikasi farmakokinetik dalam penemuan obat dan pengobatan. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2016.
 26. Fong N. Aminophylline/theophylline: Loading and maintenance dose. NHS Trust: East Lancashire Hospitals; 2011.
 27. Katzung BG, Susan BM, Anthony JT. Basic & clinical pharmacology. 12th Ed. New York: McGraw-Hill Lange; 2012.
 28. Gillani SW, Sarriff A, Nejati, M. Clinical case reports. *Int J Pharm Teach Pract.* 2014;5(3):1145.
 29. Lorensia A, Wahjuningsih E, Supriadi. Keamanan penggunaan aminofilin pada pengobatan asma di Rumah Sakit Delta Surya Sidoarjo. *Indones J Clin Pharm.* 2012;1(4):154–61.
 30. Bajraktarevic A. Safety and efficacy of digoksin therapy where are we now?. *J Pharm Pharmacol.* 2016;4(3):128–34. doi: 10.17265/2328-2150/2016.03.004
 31. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoksin: Systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015;8(30):351. doi: 10.1136/bmj.h4451
 32. Goldenberg MM. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis, and treatment. *P&T.* 2010; 35(7):392-415.
 33. AHRQ. Evaluation of effectiveness and safety of antiepileptic medications in patients with epilepsy. USA: Agency Health Research and Quality; 2010.
 34. Jahromi SR, Togha M, Fesharaki AH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure.* 2011;20(4):343–6. doi: 10.1016/j.seizure.2010.12.011
 35. Allison G, Coulson A. Phenytoin prescribing and monitoring guidelines. NHS Tayside: Medicines Advisory Group; 2017.
 36. Hakim L. Farmakokinetika kliniks seri farmasi klinik. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2012.
 37. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannesses SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239–76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x
 38. Rahmatullah WS, Hakim L, Pramantara IDP. Perkiraan kadar fenitoin dalam darah dan hasil terapi pada pasien epilepsi. *J Manag Pharm Pract.* 2013;3(2):132–6. doi: 10.22146/jmpf.111
 39. Benmouden A, Billaud EM. Evidence based digoksin therapeutic monitoring: A lower and narrower therapeutic range. *Int J Med Surg.* 2018;3(1):19–22. doi: 10.15

-
- 342/ijms.v3i1.87
40. Maury P, Rollin A, Galinier M, Juillière Y. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: A systematic review and a rethinking. *Res Rep Clin Cardiol.* 2014;5:93–101. doi: 10.2147/RRCC.S44919
41. Oncu S, Gelal A, Aslan O, Ucku RS. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients. *Biochem Med.* 2018;28(1):010901. doi: 10.11613/BM.2018.010901
42. Ye C, Miao C, Yu L, Dong Z, Zhang J, Mao Y, et al. Factors affecting the efficacy and safety of aminophylline in treatment of apnea, pediatrics and neonatology. 2019; 60(1):43–9. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.03.008

Pengetahuan dan Profil Gaya Hidup Sehat pada Orang Dewasa di Pedesaan di Daerah Istimewa Yogyakarta

Aris Widayati¹, Fenty², Yunita Linawati², Putu D. Christasani¹

¹*Social Behavioural and Administrative (SBA), Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia,* ²*Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia*

Abstrak

Kejadian sindrom metabolik (SM) dan penyakit kardiovaskular (PKV) dipengaruhi oleh gaya hidup sehat sehari-hari. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi profil gaya hidup sehat dan pengetahuan tentang hidup sehat dengan pemberian intervensi edukasi di kalangan masyarakat pedesaan di D.I. Yogyakarta. Penelitian ini bersifat eksperimental semu dengan desain potong lintang. Variabel yang diteliti adalah profil gaya hidup sehat dan pengetahuan tentang gaya hidup sehat sebelum dan setelah edukasi tentang gaya hidup sehat. Sampel penelitian dipilih secara *non-random purposive* dengan kriteria inklusi yaitu penduduk dewasa sehat, di dua dusun yaitu Tanjung dan Dlingseng, Desa Banjaroyo, Kecamatan Kalibawang, Kabupaten Kulonprogo, D.I. Yogyakarta. Data dikumpulkan pada bulan Juli–Agustus 2019 dengan kuesioner yang telah diujicoba, kemudian dianalisis secara deskriptif dan komparatif. Sebanyak 108 responden berpartisipasi dalam penelitian ini. Sebagian besar responden merupakan perempuan (63,9%), median usia 54 tahun (rentang: 27–76 tahun), dan memiliki tingkat pendidikan tergolong rendah (82,4%). Profil gaya hidup sehat secara umum baik, yaitu lebih dari 50% responden tidak merokok, aktif secara fisik, tidak minum alkohol, menu harian rendah glukosa, rendah kolesterol, dan tinggi serat sayur dan buah. Sebanyak 64,1% responden mempunyai tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat pada kategori tinggi. Namun, variabel tingkat pengetahuan tidak berasosiasi dengan semua variabel profil gaya hidup sehat, kecuali variabel aktivitas fisik. Edukasi mampu meningkatkan pengetahuan secara signifikan dengan rata-rata skor sebelum edukasi 7,0, setelah edukasi 8,0, dan satu bulan setelah edukasi 9,0 ($p=0,000$). Edukasi penting dilakukan untuk menjamin keberlanjutan gaya hidup sehat tersebut.

Kata kunci: Gaya hidup sehat, intervensi edukasi, kardiovaskular, pedesaan, pengetahuan

Knowledge and Profiles of Healthy Lifestyle among Adults in Rural Area of Yogyakarta Province Indonesia

Abstract

Metabolic syndrome (MS) and cardiovascular diseases (CVD) are influenced by healthy lifestyle. The purpose of this study is to explore healthy lifestyle profiles and knowledge amongst the rural inhabitants of D.I. Yogyakarta, through education intervention. This is a quasi-experimental research with cross-sectional design, and the observed variables include healthy lifestyle and knowledge before and after the intervention. In addition, samples were selected by non-random purposive technique, and the inclusion criteria were adults living in the predetermined villages of Tanjung and Dlingseng, Banjaroyo, Kalibawang, Kulonprogo, D.I. Yogyakarta. The data were collected from July to August 2019 using a pre-tested questionnaire, prior to analysis with descriptive and comparative statistics. A total of 108 respondents participated in this study, comprising majorly females (63.9%), with a median age of 54 years (range: 27–76 years old), while 82.4% were in the lower education level. The results show a generally good healthy lifestyle profiles, as over 50% of respondents had no history of smoking and alcohol consumption. Also, most participants had a good level of physical activity, low glucose and cholesterol, alongside a high consumption of fiber foods from fruits and vegetables. In addition, about 64.1% of respondents had substantial related knowledge, despite the absence of any significant associations with all variables, except physical activity. The levels of knowledge significantly differed between before and after education intervention, evidenced by mean scores of 7.0 and 8.0, respectively. Furthermore, 9.0 was recorded at one month after ($p=0.000$), thus intervention was considered important, especially to maintain healthy habits.

Keywords: Education, healthy life style, knowledge, rural

Korespondensi: apt. Aris Widayati, M.Si., PhD., *Social Behavioural and Administrative (SBA), Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, D.I. Yogyakarta 55284, Indonesia, email: ariswidayati31@gmail.com; ariswidayati@usd.ac.id*

Naskah diterima: 27 September 2019, Diterima untuk diterbitkan: 2 Juni 2020, Diterbitkan: 29 Juni 2020

Introduction

Individu dengan sindrom metabolik (SM) berisiko dua kali lipat mengalami penyakit kardiovaskular (PKV) dibandingkan dengan individu yang tanpa SM.¹ Selain itu, penyakit diabetes melitus tipe 2 juga ditingkatkan risikonya dengan SM.² Prevalensi SM di beberapa kota besar di Indonesia berada pada rentang 15% sampai 40%,³⁻⁷ sedangkan di daerah perkotaan sebesar 17,5%,⁸ dan pada masyarakat pedesaan sebesar 25%.⁹ Rata-rata persentase PKV secara nasional berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 sebesar 1,5% dan D.I. Yogyakarta menempati urutan ketiga di antara semua provinsi dengan persentase di atas rata-rata nasional.¹⁰

Kejadian SM dan PKV dapat dicegah dengan memodifikasi faktor risiko yang dapat diperbaiki (*modifiable risk factor*). Salah satu *modifiable risk factor* adalah gaya hidup yang tidak sehat. Perubahan gaya hidup, misalnya: mengurangi makanan berlemak, meningkatkan aktivitas fisik, serta mengontrol berat badan adalah upaya penatalaksanaan bagi seseorang yang didiagnosis SM.^{2,11} Hal tersebut berkontribusi pada penurunan faktor risiko seseorang berada pada kondisi SM, yaitu: adanya obesitas abdominal, peningkatan kadar trigliserida darah, penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan tekanan darah, dan peningkatan glukosa darah.¹²

Sebuah penelitian sebelumnya telah dilakukan di populasi masyarakat pedesaan di Desa Banjaroyo, Kalibawang, Kulonprogo, D.I. Yogyakarta.¹³ Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa secara sosio-demografi mereka merupakan masyarakat produktif (median usia: 51 tahun), dengan pekerjaan bertani (99%), dan sebagian besar responden memiliki tingkat pendidikan terakhir yang tergolong rendah (82,3%) yaitu Sekolah Menengah Pertama (SMP) atau di bawahnya, bahkan tidak pernah bersekolah. Sebagian

besar responden dalam penelitian tersebut menyatakan telah mempraktikkan gaya hidup sehat (67,7%), sebanyak 56,5% responden memiliki tingkat pengetahuan yang tinggi, dan 66,1% bersikap positif terkait gaya hidup sehat. Gambaran risiko SM yang dominan pada populasi tersebut yaitu: sebesar 55,6% responden penelitian mengalami obesitas sentral; median tekanan darah sistol di atas normal dan diastol normal; median gula darah puasa dan kolesterol normal. Namun hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan yang kontradiktif antara beberapa variabel pengetahuan, sikap, tindakan (PST) tentang gaya hidup sehat dengan faktor risiko SM. Misalnya, variabel PST tentang gaya hidup sehat dengan kadar gula darah puasa yang berkorelasi positif, seharusnya arah korelasinya negatif; demikian juga antara PST dan indeks massa tubuh. Selain itu, penelitian tersebut juga membahas tentang kemungkinan fenomena adanya niat dari responden untuk mempraktikkan gaya hidup sehat sehari-hari namun tidak dilakukan secara benar karena mungkin pengaruh kebiasaan setempat atau persepsi yang keliru. Contohnya, kebiasaan “minum teh” yang berarti adalah teh manis, atau persepsi keliru bahwa pekerjaan rumah tangga dan “di ladang” dianggap sebagai aktivitas olahraga rutin. Padahal, berdasarkan *World Health Organization* (WHO), aktivitas fisik secara teratur adalah melakukan olahraga atau gerakan tubuh selama minimal 30 menit secara terus-menerus dan teratur minimal lima kali dalam seminggu.¹⁴

Penelitian Widayati, dkk.¹³ yang disebutkan di atas merekomendasikan strategi intervensi berupa edukasi mengenai gaya hidup sehat yang mengakomodasi faktor-faktor kebiasaan hidup di daerah setempat, terutama yang terkait dengan kearifan lokal. Oleh karena itu, penelitian ini, yang merupakan penelitian lanjutan dari Widayati, dkk.,¹³ bertujuan untuk memberikan edukasi tentang gaya hidup sehat dan mengevaluasi peningkatan pengetahuan

terkait gaya hidup sehat sebelum dan sesudah edukasi di kalangan masyarakat pedesaan di Desa Banjaroyo, Kalibawang, Kulonprogo, D.I. Yogyakarta.

Metode

Penelitian ini bersifat eksperimental semu dengan desain potong lintang. Pengambilan data dilakukan pada bulan Juli–Agustus 2019 di dua dusun, yaitu Dusun Tanjung dan Dusun Dlingseng di Desa Banjaroyo, Kecamatan Kalibawang, Kabupaten Kulonprogo, Provinsi D.I. Yogyakarta. Penelitian telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta dengan no. 1064/C.16/F K/2019.

Besar sampel dan teknik sampling

Teknik pemilihan responden pada penelitian ini dilakukan secara *non-random purposive*. Kriteria inklusi responden adalah penduduk dewasa yang berusia antara 30 sampai 75 tahun, sehat jasmani dan rohani (berdasarkan pernyataan responden), dan bersedia untuk berpartisipasi secara sukarela dan dibuktikan dengan menandatangani *informed consent*. Wanita hamil dinyatakan masuk ke dalam kriteria eksklusi. Jumlah responden merupakan populasi terjangkau yang ditentukan berdasar pada penelitian sebelumnya, yaitu sebanyak 124.¹³ Responden juga telah diberi penjelasan singkat tentang penelitian ini.

Variabel, instrumen penelitian, dan pengukuran variabel penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah profil sosio-demografi yang meliputi: gender, umur, dan pendidikan terakhir; profil gaya hidup sehat, yaitu: status merokok, aktivitas fisik, status minum alkohol, menu harian rendah glukosa, menu harian rendah kolesterol, dan menu harian tinggi serat dari buah dan sayur. Pertanyaan pada profil gaya hidup sehat

tersebut ditanyakan untuk aktivitas dalam satu minggu terakhir. Intervensi edukasi menjadi variabel bebas dalam penelitian ini, sedangkan tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat sebagai variabel terikat.

Instrumen yang digunakan untuk pengambilan data adalah kuesioner yang telah diuji coba sebelum digunakan. Kuesioner ini diuji untuk validitas isi secara *professional judgement*, uji pemahaman bahasa kepada 5 orang, dan uji reliabilitas kepada 30 orang dengan karakteristik yang mirip dengan responden penelitian. Nilai *Cronbach alpha* yang diperoleh dari uji reliabilitas adalah sebesar 0,72, sehingga dapat dikatakan bahwa kuesioner tersebut reliabel.¹⁵

Proses pengambilan data dan analisis data

Pengambilan data dilakukan pada bulan Juli sampai Agustus 2019. Waktu pengambilan data telah diinformasikan sebelumnya kepada seluruh responden penelitian melalui surat undangan. Pengambilan data dilakukan secara bersamaan untuk seluruh responden di rumah Kepala Dusun. Alur tahap pengambilan data adalah sebagai berikut: dilakukan pengisian kuesioner untuk seluruh data yang meliputi sosio-demografi, profil gaya hidup sehat, dan pengetahuan tentang hidup sehat (*pre-test*). Kemudian dilakukan edukasi berupa ceramah dibantu dengan pembagian *leaflet* yang berisi informasi gaya hidup sehat. Tahap berikutnya, dilakukan pengisian kuesioner untuk data pengetahuan tentang gaya hidup sehat (*post-test 1*). Selang satu bulan kemudian, dilakukan pengisian kuesioner untuk data pengetahuan tentang gaya hidup sehat (*post-test 2*).

Data dimasukkan, diolah, dan disimpan di program SPSS versi 26. Data dianalisis secara deskriptif yang meliputi frekuensi, persentase, rata-rata, dan median untuk masing-masing variabel. Variabel pengetahuan dikategorikan berdasarkan *Bloom's cut-off points* yang dimodifikasi menjadi dua tingkat; yaitu tinggi apabila nilai jawaban benar ≥ 7 dari total 10 dan

rendah apabila <7 dari total 10. *Bloom's cut-off points* ini lazim digunakan untuk penentuan klasifikasi tingkat pengetahuan responden pada berbagai topik, termasuk pengetahuan tentang gaya hidup sehat.^{16,17} Uji *Chi-Square* digunakan untuk menganalisis perbedaan proporsi antara kategori pada variabel profil sosio-demografi dan gaya hidup sehat dengan tingkat pengetahuan. Analisis selanjutnya yaitu menguji pengaruh intervensi edukasi terhadap tingkat pengetahuan pada sampel berpasangan dengan uji *Wilcoxon signed rank test*, karena sebaran data tidak normal. Pada uji *Wilcoxon signed rank test* ini, data yang diperbandingkan adalah data tingkat pengetahuan hasil *pre-test* (sebelum edukasi) dengan hasil *post-test* 1 (setelah edukasi), hasil *pre-test* dengan hasil *post-test* 2 (satu bulan setelah edukasi), dan hasil *post-test* 1 dengan hasil *post-test* 2.

Hasil

Terdapat 108 responden yang terlibat dalam penelitian ini dari total 124 populasi terjangkau yang diundang untuk berpartisipasi (*response rate*: 87%). Karakteristik sosio-demografi responden dan profil gaya hidup sehat responden dapat dilihat pada Tabel 1. Responden perempuan pada penelitian ini lebih banyak dari pria yaitu 63,9%. Median usia responden adalah 54 tahun (rentang: 27–76 tahun). Sebagian besar responden (82,4%) berpendidikan rendah (lulusan SMP, Sekolah Dasar (SD), dan tidak bersekolah). Profil gaya hidup sehat responden pada penelitian ini secara umum dapat dikatakan baik. Lebih dari 50% responden laki-laki tidak merokok dan semua responden perempuan tidak merokok. Sebanyak 89,8% responden menyatakan aktif secara fisik. Hampir semua responden (98,1%) tidak minum alkohol dan 95,4% menyatakan menu makanannya tinggi serat dari sayur dan buah. Namun mereka yang menyatakan menu hariannya tidak tinggi

glukosa dan tidak tinggi kolesterol hampir seimbang dengan mereka yang menyatakan sebaliknya, yaitu masing-masing 53,7%. Sebagian besar responden pada penelitian ini mempunyai tingkat pengetahuan yang tinggi tentang gaya hidup sehat, yaitu 64,1%.

Hasil analisis komparatif terhadap proporsi pada masing-masing kategori di profil sosio-demografi dan gaya hidup sehat dengan proporsi di tingkat pengetahuan menunjukkan seluruhnya tidak signifikan secara statistik, kecuali variabel aktivitas fisik. Berdasarkan hasil tersebut, hanya variabel aktivitas fisik saja yang secara signifikan memiliki asosiasi dengan tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat ($p=0,034$). Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna antara proporsi mereka yang aktif dan tidak aktif dalam hal tingkat pengetahuan yang tinggi dan rendah tentang gaya hidup sehat. Untuk variabel-variabel sosio-demografi dan profil gaya hidup sehat yang lain tidak terdapat asosiasi yang bermakna dengan tingkat pengetahuannya. Temuan yang menarik adalah bahwa proporsi dari responden yang aktif secara fisik namun memiliki pengetahuan rendah cukup besar, yaitu sebesar 71,3%. Rincian hasil komparasi proporsi tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada Tabel 3, dapat dilihat hasil analisis perbedaan tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat antara sebelum edukasi dengan setelah edukasi, dan satu bulan setelahnya. Seluruh responden ($N=108$) mengikuti rangkaian penelitian ini sampai pengambilan data terakhir, yaitu pada satu bulan setelah intervensi edukasi. Nilai median pengetahuan sebelum edukasi sebesar 7,0 (dari total 10), lalu naik menjadi 8,0 setelah edukasi, dan 9,0 setelah satu bulan edukasi. Hasil komparasi tingkat pengetahuan terhadap intervensi edukasi, yaitu saat sebelum edukasi dengan setelah edukasi, sebelum edukasi dan satu bulan setelah edukasi, dan setelah edukasi dan satu bulan setelahnya, diperoleh hasil terdapat perbedaan yang signifikan dengan

Tabel 1 Karakteristik Sosio-Demografi, Deskripsi Profil Gaya Hidup Sehat, dan Deskripsi Tingkat Pengetahuan tentang Gaya Hidup Sehat pada Masyarakat Pedesaan di Desa Banjaroyo, Kabupaten Kulonprogo, D.I. Yogyakarta, Indonesia (N=108)

Karakteristik	Median (Rentang)/Frekuensi (%) (N=108)
Sosio-Demografi	
Umur (tahun)	Median: 54 (27–76)
<54 tahun	52 (48,1%)
≥54 tahun	56 (51,9%)
Gender	
Laki-laki	39 (36,1%)
Perempuan	69 (63,9%)
Tingkat Pendidikan	
Tinggi (Sekolah Menengah Umum ke atas)	19 (17,6%)
Rendah (di bawah Sekolah Menengah Umum)	89 (82,4%)
Profil Gaya Hidup Sehat	
Status merokok	
Bukan perokok	89 (82,4%)
Perokok	19 (17,6%)
Status aktivitas fisik	
Aktif	97 (89,8%)
Tidak aktif	11 (10,2%)
Status minum alkohol	
Tidak minum	106 (98,1%)
Minum	2 (1,9%)
Status menu makanan tinggi glukosa	
Tidak tinggi glukosa	58 (53,7%)
Tinggi glukosa	50 (46,3%)
Status menu makanan tinggi kolesterol	
Tidak tinggi kolesterol	58 (53,7%)
Tinggi kolesterol	50 (46,3%)
Status menu makanan tinggi serat dari sayur dan buah	
Tinggi serat	103 (95,4%)
Tidak tinggi serat	5 (4,6%)
Tingkat Pengetahuan tentang Gaya Hidup Sehat	
Sebelum edukasi (<i>pre-test</i>)	
Tinggi*	82 (64,1%)
Rendah**	26 (20,3%)

*Skor jawaban benar ≥7 dari total 10

**Skor jawaban benar <7 dari total 10

masing-masing $p=0,000$ dan *size effect* kategori medium. Hal tersebut menunjukkan bahwa intervensi edukasi dapat meningkatkan pengetahuan responden, bahkan sampai satu bulan berikutnya.

Pembahasan

Penelitian ini memberikan hasil yang dapat diringkas sebagai berikut: 1) Profil sosio-

demografi responden adalah sebagian besar perempuan, dengan median usia 54 tahun dan berpendidikan di bawah SMU; 2) Profil gaya hidup sehat sebagian besar responden dapat dikatakan baik; 3) Tingkat pengetahuan sebagian besar responden tentang gaya hidup sehat adalah tinggi; 4) Hanya variabel aktivitas fisik yang mempunyai perbedaan proporsi yang signifikan dengan kelompok yang berpendidikan tinggi dan rendah; dan

Tabel 2 Perbedaan Profil Sosio-Demografi dan Gaya Hidup Sehat terhadap Tingkat Pengetahuan tentang Gaya Hidup Sehat pada Masyarakat Pedesaan di Desa Banjaroyo, Kabupaten Kulonprogo, D.I. Yogyakarta, Indonesia (N=108); Dianalisis dengan *Chi-square*

Profil Sosio-Demografi dan Gaya Hidup Sehat	Proporsi Tingkat Pengetahuan tentang Gaya Hidup Sehat (%)		<i>p-value</i>
	Tinggi	Rendah	
Usia			
≥54 tahun	15,7	36,1	0,174
<54 tahun	8,3	39,8	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	11,1	25,0	0,323
Perempuan	13,0	50,9	
Tingkat Pendidikan			
Tinggi	1,9	15,7	0,220
Rendah	22,2	60,2	
Status Merokok			
Bukan perokok	18,5	63,9	0,584
Perokok	5,6	12,0	
Aktivitas Fisik			
Aktif	18,5	71,3	0,034*
Tidak aktif	5,6	4,6	
Status Alkohol			
Tidak minum alkohol	24,1	74,1	1,00
Minum alkohol	0,0	1,9	
Kandungan Gula pada Menu Makanan			
Rendah gula	12,0	41,7	0,834
Tinggi gula	12,0	34,3	
Kandungan Kolesterol pada Menu Makanan			
Rendah kolesterol	10,2	43,5	0,266
Tinggi kolesterol	13,9	32,4	
Kandungan Serat pada Menu Makanan			
Tinggi serat	21,2	74,1	0,165
Rendah serat	2,8	1,9	

*Signifikan secara statistik pada 0,05 (2-tailed)

5) Intervensi edukasi mampu meningkatkan pengetahuan secara signifikan dengan rata-rata skor 7,0 sebelum edukasi menjadi 8,0 setelah edukasi, dan 9,0 satu bulan setelah edukasi.

Data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan bahwa risiko PKV lebih tinggi terjadi pada masyarakat berpendidikan rendah dibanding yang berpendidikan tinggi.¹⁸ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun sebagian besar responden berpendidikan rendah tetapi mempunyai profil gaya hidup sehat yang baik dan tingkat pengetahuan tentang gaya hidup

sehat juga tinggi. Hasil penelitian terdahulu pada populasi yang sama juga menunjukkan hal yang serupa, yaitu profil gaya hidup sehat baik dan pengetahuannya tentang gaya hidup sehat tergolong tinggi.¹³ Pada hasil penelitian sebelumnya juga diungkapkan bahwa faktor risiko sindrom metabolik di populasi tersebut rendah. Faktor risiko tersebut adalah kadar kolesterol total, kadar gula darah puasa, ukuran lingkar pinggang, dan tekanan darah berada dalam rentang nilai normal; kecuali bahwa ditemukan sebagian besar responden perempuan mengalami obesitas sentral.¹³

Tabel 3 Perbedaan Tingkat Pengetahuan tentang Gaya Hidup Sehat Sebelum dan Setelah Edukasi pada Masyarakat Pedesaan di Desa Banjaroyo, Kabupaten Kulonprogo, D.I. Yogyakarta, Indonesia (N=108); Dianalisis dengan *Wilcoxon Signed Rank Test*

Tingkat Pengetahuan	Median	Nilai Z dan r (<i>Effect Size</i>)	p-value
Sebelum edukasi	7,0		
Setelah edukasi (pada hari yang sama)	8,0	-3,995 dan 0,27 (<i>medium effect</i>)	0,000
Sebelum edukasi	7,0		
Satu bulan setelah edukasi	9,0	-6,267 dan 0,43 (<i>medium effect</i>)	0,000
Setelah edukasi (pada hari yang sama)	8,0		
Satu bulan setelah edukasi	9,0	-4,318 dan 0,29 (<i>medium effect</i>)	0,000

Hasil ini sejalan dengan yang ditemukan oleh Eguchi, *et al.*¹¹ melalui studi kohort yang dilakukan di Jepang, bahwa faktor yang berkontribusi pada besar atau kecilnya risiko PKV bukanlah tingkat pendidikan seseorang, melainkan praktik gaya hidup sehat yang diterapkan oleh individu tersebut dalam kehidupan sehari-harinya. Melalui penelitian ini dan penelitian sebelumnya, dibuktikan bahwa populasi masyarakat Desa Banjaroyo walaupun sebagian besar memiliki pendidikan formal rendah, namun profil praktik gaya hidup sehat dapat dikatakan baik, dan profil faktor risiko SM relatif rendah.¹³ Namun, penting untuk digarisbawahi bahwa hasil ini tidak dapat digeneralisasi untuk masyarakat pedesaan di seluruh wilayah Indonesia. Selain disebabkan faktor sampel yang tidak mewakili cakupan semua wilayah pedesaan di Indonesia, juga karena tiap-tiap daerah pedesaan mempunyai karakteristik sosial, budaya, dan kearifan lokal masing-masing yang memengaruhi gaya hidup dan kebiasaan sehari-hari masyarakatnya.

Hal yang menarik dari hasil penelitian ini adalah bahwa di antara semua variabel profil gaya hidup sehat, yaitu: status merokok, status minum alkohol, menu makanan rendah glukosa, menu makanan rendah kolesterol, dan menu makanan tinggi serat dari sayur dan buah, tidak berasosiasi secara signifikan dengan tingkat pengetahuan, kecuali variabel aktivitas fisik. Hal ini berarti pengetahuan

tentang gaya hidup sehat yang tinggi pada responden penelitian ini tidak sejalan dengan profil gaya hidup sehat yang baik, begitu pula sebaliknya. Gaya hidup yang sehat merupakan suatu tindakan yang menjadi kebiasaan sehari-hari. Menurut konsep *cognitive behavioral*, pengetahuan merupakan faktor intrapersonal yang penting. Akan tetapi, pengetahuan saja tidaklah cukup untuk memengaruhi tindakan seseorang. Terdapat faktor-faktor lain yang memberi pengaruh pada tindakan seseorang, misalnya faktor interpersonal dan faktor di tingkat komunitas.¹⁹ Hal ini menjelaskan temuan pada penelitian ini yaitu beberapa variabel gaya hidup sehat tidak mempunyai asosiasi dengan pengetahuan tentang gaya hidup sehat. Beberapa penelitian terdahulu juga menemukan hasil yang sama.^{20,21} Di lain pihak, beberapa penelitian mengemukakan hasil yang sebaliknya, yaitu terdapat asosiasi yang signifikan antara pengetahuan dengan praktik gaya hidup sehat.^{22,23} Asosiasi yang bermakna antara variabel aktivitas fisik dengan tingkat pengetahuan kemungkinan disebabkan pertanyaan tentang aktivitas fisik merujuk kepada “jalan kaki”, yaitu: “Apakah anda rutin melakukan olahraga atau aktivitas fisik ringan seperti berjalan kaki minimal 30 menit sehari?”. Pertanyaan ini sesuai dengan definisi aktivitas fisik dari WHO.¹⁴ Jawaban responden pada penelitian ini kemungkinan dikaitkan dengan pekerjaan dan kebiasaan mereka sehari-hari, baik laki-laki maupun

perempuan, yang berjalan kaki ke ladang atau ke sawah.

Intervensi edukasi tentang gaya hidup sehat yang dilakukan pada penelitian ini mampu meningkatkan pengetahuan, dengan rata-rata skor semula 7,0 meningkat ke 8,0 setelah edukasi, dan ke 9,0 pada pengukuran satu bulan kemudian. Telah banyak penelitian yang membuktikan hal serupa bahwa edukasi tentang gaya hidup sehat dapat meningkatkan pengetahuan tentang gaya hidup sehat.²³⁻²⁵ Namun demikian, hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada asosiasi yang bermakna antara profil gaya hidup sehat dan tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat. Artinya, masyarakat pada populasi penelitian ini sudah menerapkan gaya hidup sehat dalam kehidupan mereka sehari-hari terlepas dari sebagian besar mereka mempunyai tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat yang rendah atau tinggi, maupun sebagian besar mereka ternyata memiliki tingkat pendidikan terakhir yang rendah. Kebiasaan hidup sehat masyarakat pedesaan tampaknya berasal dari kearifan budaya lokal khas masyarakat pedesaan. Oleh karena itu, program promosi kesehatan di kalangan masyarakat pedesaan sebaiknya dapat mengakomodasi budaya dan kearifan lokal.²⁶

Beberapa keterbatasan penelitian adalah sebagai berikut. Pertama, meskipun dalam penelitian ini diberikan intervensi kepada subjek penelitian, namun tidak ada kelompok kontrol. Kedua, tidak dikendalikan variabel pengacau yang mungkin ada, misalnya: faktor eksternal selama jeda intervensi yang mungkin dapat memengaruhi *baseline*. Sebagai contoh, pada saat jeda antara intervensi edukasi dan pengukuran pengetahuan setelah satu bulan berikutnya, responden mungkin menerima informasi tentang gaya hidup sehat sehingga dapat menambah pengetahuannya, namun hal ini tidak dikendalikan oleh tim peneliti. Ketiga, jumlah populasi terjangkau sebagai responden dalam penelitian ini mengacu

pada jumlah populasi penelitian sebelumnya yang telah dilakukan pada populasi yang sama, yaitu 124, namun yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini hanya sebanyak 108 (*response rate*: 87%). Di samping beberapa keterbatasan yang telah dikemukakan di atas, kelebihan penelitian ini adalah penelitian ini merupakan sebuah tindak lanjut dari temuan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan pada populasi yang sama dengan penelitian ini,¹³ dengan demikian secara praktis penelitian intervensi ini merupakan hal yang nyata dan mendesak yang dibutuhkan oleh populasi sasaran.

Simpulan

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa di kalangan masyarakat pedesaan di Desa Banjaroyo, Kalibawang, Kulon Progo, D.I. Yogyakarta, profil gaya hidup sehat dan tingkat pengetahuan tentang gaya hidup sehat pada sebagian masyarakatnya dikategorikan baik. Intervensi edukasi tentang gaya hidup sehat dapat meningkatkan pengetahuannya secara signifikan. Edukasi ini diperlukan dan sebaiknya diprogram oleh Dinas Kesehatan dengan target masyarakat pedesaan, untuk menjamin bahwa pengetahuan, kebiasaan, dan gaya hidup sehat yang telah dipraktikkan sehari-hari dapat selalu diperbaharui dan dilanjutkan ke generasi berikutnya.

Ucapan Terima Kasih

Tim peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kepala Dusun Tanjung dan Dlingseng Desa Banjaroyo, Kecamatan Kalibawang, Kabupaten Kulonprogo, D.I. Yogyakarta yang telah mendukung proses pengambilan data, serta masyarakat setempat yang berkenan secara sukarela untuk berpartisipasi sebagai responden dalam penelitian ini. Tim peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada para mahasiswa S1 Fakultas Farmasi Universitas

Sanata Dharma yang telah terlibat dalam pengambilan data untuk penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini diselenggarakan dengan dukungan dana Hibah Internal Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Sanata Dharma tahun 2019.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113–32. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034
2. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(7):635–43. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080
3. Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadji S, Soegondo S. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indones*. 2010;42(4):199–203.
4. Jafar N. Sindroma metabolik dan epidemiologi. *Media Gizi Masy Indones*. 2012;1(2):71–8.
5. Oktavian A, Salim L, Krismawati H, Sandjaja B. Measurement of body mass index and metabolic syndrome among indigenous population in Jayapura City, Papua Province Indonesia. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(1):18. doi: 10.1016/j.orcp.2013.08.057
6. Suastika K, Dwipayana P, Saraswati IMR, Gotera W, Gde Budhiarta AA, Dwi Sutanegara IN, et al. Prevalence of obesity, metabolic syndrome, impaired fasting glycemia, and diabetes in selected villages of Bali, Indonesia. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2011;26(2):159–62. doi: 10.15605/jafes.026.02.14
7. Sirait AM, Sulistiowati E. Sindrom metabolik pada orang dewasa di Kota Bogor, 2011–2012. *Media Heal Res Dev*. 2014;24(2):81–8.
8. Bantas K, Yosef HK, Moelyono B. Perbedaan gender pada kejadian sindrom metabolik pada penduduk perkotaan di Indonesia. *J Kesehat Masy Nas*. 2012;7(5):219–26.
9. Fenty F, Widayati A, Virginia DM, Hendra P. Metabolic syndrome among Adults in Rural Area. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2016;22(3):254–7. doi: 10.1016/j.pep.2016.09.007
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama riskesmas 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
11. Eguchi E, So H, Honjo K, Tamakoshi A. Impact of healthy lifestyle behaviors and education level on cardiovascular mortality: The Japan collaborative cohort study. *Circulation*. 2016;133(1):P211.
12. National Cholesterol Education Program. ATP III guidelines at-a glance quick desk reference [Diunduh 3 Januari 2019]. Tersedia dari: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>
13. Widayati A, Fenty F, Linawati Y. Hubungan antara pengetahuan, sikap, dan tindakan gaya hidup sehat dengan risiko penyakit kardiovaskular pada orang dewasa di pedesaan di Daerah Istimewa Yogyakarta. *Indones J Clin Pharm*. 2019;8(1):1–11. doi: 10.15416/ijcp.2019.8.1.1
14. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: World Health Organization.

15. Taber KS. The use of cronbach's alpha when developing and reporting research instruments in science education. *Res Sci Educ.* 2018;48:1273–96. doi: 10.1007/s11165-016-9602-2
16. Abdullahi A, Hassan A, Kadarman N, Saleh A, Baraya YS, Lua PL. Food safety knowledge, attitude, and practice toward compliance with abattoir laws among the abattoir workers in Malaysia. *Int J Gen Med.* 2016;9:79–87. doi: 10.2147/IJGM.S98436
17. Koo HC, Poh BK, Talib RA. Development, validity and reliability of a questionnaire on knowledge, attitude and practice (KAP) towards whole grain among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *Int Food Res J.* 2016; 23(2):797–805.
18. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
19. Conner M, Norman P. Health behaviour: Current issues and challenges. *Psychol Heal* [Diunduh 3 Januari 2019]. 2017;32(8):895–906. doi: 10.1080/08870446.2017.1336240
20. Sinaga SEN. Hubungan umur dan pengetahuan dengan gaya hidup sehat mahasiswa Akper Yatna Yuana Lebak. *Mahakam Nurs J.* 2018;2(3):114–9. doi: 10.35963/mnj.v2i3.109
21. Sajwani RA, Shoukat S, Raza R, Shiekh MM, Rashid Q, Siddique MS, et al. Knowledge and practice of healthy lifestyle and dietary habits in medical and non-medical students of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(9): 650–5.
22. Askarian M, Dehghani Z, Danaei M, Vakili V. Knowledge and practice of medical students on healthy lifestyle: A cross-sectional study in Shiraz. *J Heal Sci Surveill Syst.* 2013;1(2):77–82.
23. Istiningtyas A. Hubungan antara pengetahuan dan sikap tentang gaya hidup sehat mahasiswa di PSIK UNDIP Semarang. *J KesMaDaSKa.* 2010;1(1):18–25.
24. Verma RK, Paraidathathu T, Taha NA, Chong WW. Perceptions of the Malaysian general public on community pharmacy-based weight management services. *J Pharm Policy Pract.* 2018;11(1):17. doi: 10.1186/s40545-018-0146-x
25. Amarasekara P, de Silva A, Swarnamali H, Senarath U, Katulanda P. Knowledge, attitudes, and practices on lifestyle and cardiovascular risk factors among metabolic syndrome patients in an urban tertiary care institute in Sri Lanka. *Asia-Pacific J Public Heal.* 2016;28(1):32S–40S. doi: 10.1177/1010539515612123
26. Demaio A. Local wisdom and health promotion: Barrier or catalyst? *Asia Pac J Public Heal.* 2011;23(2):127–32. doi: 10.1177/1010539509339607

Hubungan Faktor Okupasi terhadap Aktivitas Asetilkolinesterase Eritrosit dan Fungsi Kognitif pada Petani yang Menggunakan Pestisida Organofosfat

Taufik Hidayatullah¹, Melisa I. Barliana^{2,6}, Bertha Pangaribuan³, Andi Wijaya⁴, Sri A. Sumiwi², Hanna Goenawan⁵

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia,

²Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³PT. Prodia OHI International, Jakarta Pusat, Indonesia, ⁴PT. Prodia Widyahusada, Tbk., Jakarta Pusat, Indonesia,

⁵Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ⁶Pusat Unggulan Iptek Perguruan Tinggi Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Organofosfat merupakan pestisida yang disukai oleh petani karena hasilnya terlihat jelas pada tanaman. Namun, pajanan organofosfat terhadap manusia dapat menimbulkan gangguan akut maupun kronis yang disebabkan sifat residunya. Untuk mengetahui pajanan pestisida pada manusia, dapat dilakukan *biomonitoring* dengan cara mengukur aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE) dalam darah. Cara organofosfat dalam menyebabkan efek toksik di antaranya dengan menghambat kerja enzim AChE. Enzim AChE yang terhambat menyebabkan proses pengiriman impuls saraf dapat mengalami gangguan, salah satunya gangguan fungsi kognitif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan pajanan pestisida organofosfat terhadap aktivitas enzim AChE eritrosit dan fungsi kognitif pada petani. Metode penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang dengan pendekatan observasi analitik. Sampel penelitian ini adalah 69 petani yang menggunakan pestisida organofosfat di daerah Lembang dan Pangalengan, Bandung. Data yang diambil berupa data karakteristik, aktivitas AChE eritrosit yang diambil dari sampel darah petani yang kemudian diukur dengan metode Ellman di laboratorium, dan fungsi kognitif menggunakan kuesioner *Mini Mental State Examination*. Hasilnya, diperoleh 26 responden (38%) mengalami gangguan fungsi kognitif dan 43 responden (62%) memiliki fungsi kognitif normal. Uji statistik menunjukkan faktor usia ($p=0,010$), faktor pendidikan ($p=0,002$) serta faktor okupasi durasi penyemprotan ($p=0,016$) memiliki hubungan bermakna dengan fungsi kognitif. Faktor okupasi juga memiliki hubungan bermakna terhadap aktivitas asetilkolinesterase pada petani, yaitu faktor frekuensi penyemprotan ($p=0,035$) dan faktor penggunaan alat pelindung diri (APD) ($p=0,011$). Simpulan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan yang bermakna antara faktor okupasi terhadap aktivitas asetilkolinesterase eritrosit dan fungsi kognitif pada petani yang menggunakan pestisida organofosfat.

Kata kunci: AChE, asetilkolinesterase, kognitif, okupasi, organofosfat, pestisida

Correlation of Occupation Factor on the Activities of Erythrocyt Acetylcholinesterase and Cognitive Function in Farmers Using Organophosphate Pesticide

Abstract

Organophosphate is a pesticide preferred by farmers due to the clearly observed result in plants. However, the residual characteristics have been implicated in induced acute or chronic complications, following an exposure to humans. The extent is determined through biomonitoring, by measuring the activity of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) in blood, which is inhibited by the toxic effect of organophosphate. In addition, there is a possibility of interference with the nerve impulse transmission, leading to impaired cognitive function. These are skills related to attention, memory, judgment, problem solving, and abilities in planning, monitoring and evaluating. The purpose of this study, therefore, was to determine the relationship of organophosphate pesticide exposure to erythrocyte AChE enzyme activity and cognitive function in farmers. Therefore, a cross-sectional design with analytical observational approach was employed, and the samples include 69 farmers using organophosphate pesticides in Lembang and Pangalengan, Bandung. The data collected comprised of individual characteristics, erythrocyte AChE activity in blood samples measured by Ellman method in the laboratory, and cognitive function using Mini Mental State Examination questionnaire. The results showed a total of 26 respondents (38%) experiencing cognitive impairment, while 43 (62%) had normal function. Based on statistical evaluation, age ($p=0.010$), education ($p=0.002$), and occupational duration of spraying ($p=0.016$) had significant relationship with cognitive function. Furthermore, the occupational factors also have a significant relationship with acetylcholinesterase activity, in the aspect of spraying frequency ($p=0.035$) and the use of personal protective equipment (PPE) ($p=0.011$). In conclusion, a substantial correlation was established between occupational factors on erythrocyte acetylcholinesterase activity and the cognitive function of farmers using organophosphate pesticides.

Keywords: Acetylcholinesterase, AChE, cognitive, occupation, organophosphate, pesticide

Korespondensi: Taufik Hidayatullah, M.Farm., Program Studi Magister Farmasi Klinik, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat 40161, Indonesia, *email:* tovic.h@yahoo.com

Naskah diterima: 29 Juli 2019, Diterima untuk diterbitkan: 7 Februari 2020, Diterbitkan: 29 Juni 2020

Pendahuluan

Organofosfat saat ini masih menjadi pilihan utama yang digunakan oleh petani dalam memberantas hama tanaman. Selain karena direkomendasikan oleh Departemen Pertanian akibat mudah hilang/terurai di alam, juga karena organofosfat memiliki daya basmi yang kuat terhadap hama, efek yang cepat, dan hasilnya dapat terlihat dengan jelas dan baik pada tanaman.¹ Namun, efek pajanan pestisida organofosfat pada manusia dapat menyebabkan keracunan akut maupun kronis akibat sifat residu pestisida organofosfat. Hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya menyimpulkan bahwa penggunaan pestisida organofosfat di luar standar pemakaian akan menyebabkan keracunan dan gangguan sistem pada tubuh manusia.² Organofosfat merupakan jenis pestisida yang paling banyak digunakan hampir di seluruh dunia terutama di sektor pertanian dan perkebunan sebagai salah satu cara memberantas hama. Sebagai substansi kimia, pestisida memberikan efek toksik bagi manusia yang terpapar. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2008 menyebutkan terdapat 346.000 kasus kematian yang disebabkan oleh keracunan pestisida yang tidak disengaja, dengan 66% di antaranya terjadi di negara berkembang. Di Indonesia, kasus kematian akibat keracunan pestisida akut diperkirakan mencapai 12.000 per tahun.¹

Efek toksik dari pajanan organofosfat di antaranya dapat menyebabkan gangguan pada sistem pernafasan, fungsi hati, sistem kardiovaskuler, sistem saraf, sistem hormon, serta fungsi ginjal. Untuk dapat mengetahui besar pajanan pestisida pada tubuh manusia, dapat dilakukan *biomonitoring* dengan cara mengukur aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE) dalam darah. Salah satu cara kerja organofosfat dalam memberikan efek toksik ini yaitu dengan menghambat kerja AChE yang terdapat pada sistem saraf pusat di otak

dan perifer.³ Selain pada *neuromuscular junction*, AChE juga ditemukan pada eritrosit. Penelitian telah menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang positif antara kadar AChE darah dan tingkat toksisitas organofosfat.⁴ *Chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorders* (COPIND) merupakan kumpulan gejala neuropsikiatri akibat pajanan kronik organofosfat. Gejala klinis yang paling sering muncul antara lain gangguan pada memori, konsentrasi dan proses belajar, depresi, gejala psikotik, kelelahan kronik, disfungsi otonom dan gejala ekstrapiramidal seperti distonia, bradikenesia serta fungsi kognitif.⁴ Fungsi kognitif adalah suatu kemampuan atensi, daya ingat, pertimbangan, pemecahan masalah, dan kemampuan dalam perencanaan, penilaian, pengawasan dan melakukan evaluasi. Fungsi kognitif juga terkait dengan aktivitas mental yang dilakukan secara sadar seperti kemampuan berpikir, belajar dan penggunaan bahasa.⁵

Dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Cinthya pada tahun 2019, diungkap bahwa sebanyak 75% dari 40 responden mengalami gangguan kognitif, dengan 57,5% responden mengalami gangguan kognitif ringan dan 17,5% mengalami gangguan kognitif sedang pada petani bunga akibat pajanan pestisida.⁶ Penelitian lain juga telah dilakukan mengenai gangguan kognitif pada pekerja yang terpapar pestisida, hasilnya 39,1% petani jeruk yang menggunakan pestisida mengalami gangguan kognitif ringan.⁶

Berdasarkan data-data di atas, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan faktor okupasi terhadap aktivitas AChE eritrosit dan fungsi kognitif pada petani yang menggunakan pestisida organofosfat. Selain itu juga belum terdapat penelitian yang dilakukan mengenai hubungan faktor okupasi terhadap aktivitas AChE eritrosit dan fungsi kognitif pada petani yang menggunakan pestisida organofosfat. Keterbaruan penelitian ini yaitu pengukuran AChE dilakukan melalui

eritrosit, bukan melalui serum atau plasma.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan potong lintang. Kelaikan etik penelitian ini telah diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan nomor 952/UN6.KEP/EC/2019. Jumlah sampel yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah 69 sampel atau responden, ditentukan dari rumus besaran sampel yang data proporsi atau prevalensinya tidak diketahui, dan untuk mengantisipasi *drop out* dilakukan substitusi sebesar 10%. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni–Juli 2019 di Perkebunan Tanaman Hias Lembang dan Perkebunan Sayur Pangalengan, Bandung, Jawa Barat.

Pemeriksaan terhadap aktivitas AChE eritrosit dilakukan di Industrial Toxicology Laboratory Prodia OHI dengan menggunakan alat spektrofotometri dengan metode *Ellman* yang diperoleh dari sampel darah petani sebanyak 12 cc di area siku dan pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan dengan kuesioner *Mini Mental State Examination* (MMSE) yang sudah divalidasi dan menjadi referensi di Indonesia salah satunya oleh Kolegium Psikiatri Indonesia. Dalam hal ini, MMSE merupakan instrumen baku sehingga tidak dilakukan uji validitas dan reliabilitasnya. Pengumpulan data lainnya seperti identitas atau karakteristik responden, faktor risiko okupasi dan lainnya menggunakan kuesioner. Data hasil penelitian diolah menggunakan program SPSS versi 25 untuk dilakukan analisis secara univariat, bivariat maupun multivariat hubungan tiap-tiap variabel.

Hasil

Hasil pengolahan data berdasarkan Tabel 1 menunjukkan karakteristik responden pada

subjek penelitian, antara lain untuk kategori usia, responden termuda adalah 21 tahun dan yang tertua adalah 59 tahun dengan rata-rata usia 42 tahun. Rata-rata masa kerja responden adalah 17 tahun dengan masa kerja paling singkat 1 tahun dan paling lama adalah 37 tahun. Jenjang pendidikan responden paling tinggi adalah Sekolah Menengah Atas (SMA) berjumlah 31 responden (45%) dan paling rendah Sekolah Dasar (SD) berjumlah 38 responden (55%). Sebanyak 62 responden mengaku merokok, dengan jumlah responden yang telah merokok kurang dari 10 tahun yaitu 8 responden (12%), lebih dari 10 tahun yaitu 54 responden (78%), dan rata-rata usia yaitu 17 tahun. Jumlah responden yang tidak merokok adalah 7 responden (10%).

Berdasarkan faktor okupasi atau pekerjaan, sebanyak 14 responden (21%) melakukan aktivitas menyemprot 2 kali seminggu dan 55 responden (79%) lebih dari 2 kali seminggu. Durasi penyemprotan yang kurang dari 4 jam per hari dilakukan oleh 43 responden (62%), sedangkan yang lebih dari 4 jam per hari dilakukan oleh 26 responden (38%). Rata-rata nilai skor pajanan yang diperoleh dari hasil kuesioner adalah 15,2 dengan standar deviasi 1,8. Nilai minimum skor pajanan yaitu 10 dan maksimal 18.

Sebagian responden, yaitu 24 orang (35%), mengalami gangguan kognitif ringan berdasarkan hasil kuesioner MMSE yang ditunjukkan pada hasil di Tabel 2 dengan skor minimum adalah 18 dan maksimal 23. Dua (2) orang (3%) mengalami gangguan kognitif sedang dengan skor minimum adalah 16 dan maksimal 17. Tidak terdapat responden yang mengalami gangguan kognitif berat dalam penelitian ini, dan sebanyak 43 orang (62%) tidak memiliki gangguan kognitif (normal).

Penilaian aktivitas AChE diperoleh dari perbandingan hasil AChE terhadap nilai hematokrit (Tabel 1), nilai AChE terendah adalah 1024 U/l dan tertinggi adalah 5265 U/l, rata-rata nilai AChE sebesar 2941,68 U/l

Tabel 1 Karakteristik Responden

Karakteristik	Jumlah (n)	(%)	Rata-Rata	(Min-Maks)	Satuan
Tingkat Pendidikan					
Rendah (SD)	38	55			
Menengah (SMP–SMA)	31	45			
Kebiasaan Merokok					
Tidak Merokok	7	10	17	(3–50)	Tahun
Merokok <10 Tahun	8	12			
Merokok >10 Tahun	54	78			
Faktor Okupasi					
Frekuensi Penyemprotan					
<2x seminggu	14	21			
>2x seminggu	55	79			
Durasi Penyemprotan					
<4 jam per hari	43	62			
>4 jam per hari	26	38			
Penggunaan APD					
Ya	14	21			
Tidak	55	79			
Usia			42	(21–59)	Tahun
Masa Kerja			17	(1–37)	Tahun
Skor Paparan Pestisida			15	(10–18)	
Indeks Massa Tubuh					
<i>Non-obese</i> ($\leq 24,99$)	58	84	21,49	(15,00–33,30)	
<i>Obese</i> ($\geq 25,00$)	11	16			
Skor MMSE			24	(16–30)	
Nilai AChE			2941	(1024–5265)	U/l
Nilai Hematokrit			465	(308–548)	g/l
Aktivitas AChE			6.38	(2.31–10,62)	U/g Hematokrit
Total	69	100			

Keterangan: Min=Minimum; Maks=Maksimum; SD=Sekolah Dasar; SMP=Sekolah Menengah Pertama; SMA=Sekolah Menengah Atas; APD=Alat Pelindung Diri; MMSE=*Mini Mental State Examination*; AChE= Enzim asetilkolinesterase

dengan standar deviasi sebesar 996,59. Pada hematokrit, nilai terendahnya yaitu sebesar 308 g/l dan nilai tertinggi sebesar 548 g/l, rata-rata nilai hematokrit adalah 465,46 g/l dengan standar deviasi sebesar 36,76. Dari data yang diperoleh tersebut, dapat diketahui

nilai rata-rata aktivitas AChE adalah 6,38 U/g hematokrit dengan standar deviasinya sebesar 2,25. Nilai minimum AChE yang diperoleh yakni sebesar 2,31 U/g hematokrit dan nilai maksimum AChE sebesar 10,62 U/g hematokrit.

Tabel 2 Penilaian Fungsi Kognitif Responden

Kategori Fungsi Kognitif	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tidak ada gangguan kognitif (skor 24–30)	43	62
Gangguan kognitif ringan (skor 18–23)	24	35
Gangguan kognitif sedang (skor 11–17)	2	3
Gangguan kognitif berat (skor 0–10)	0	0
Total	69	100

Tabel 3 Hasil Analisis Bivariat Faktor Risiko Terhadap Fungsi Kognitif

Karakteristik	Fungsi Kognitif Normal n (%)	Gangguan Fungsi Kognitif n (%)	p
Usia			
<45 tahun	27 (39)	7 (11)	0.016*
>45 tahun	16 (23)	19 (27)	
Masa Kerja			
<10 tahun	15 (22)	5 (7)	0.408
>10 tahun	28 (41)	21 (30)	
Tingkat Pendidikan			
Rendah (SD)	16 (23)	22 (39)	0.001*
Menengah (SMP–SMA)	27 (87)	4 (6)	
Indeks Massa Tubuh			
<i>Non-obese</i> ($\leq 24,99$)	33 (49)	25 (36)	0.033*
<i>Obese</i> ($\geq 25,00$)	10 (14)	1 (1)	
Kebiasaan Merokok			
Tidak Merokok	3 (4)	4 (5)	0.837
Merokok <10 tahun	6 (9)	2 (2)	
Merokok >10 tahun	34 (49)	20 (31)	
Faktor Okupasi			
Frekuensi Penyemprotan	8 (11)	6 (9)	0.66
<2x seminggu	35 (51)	20 (29)	
>2x seminggu			
Durasi Penyemprotan			
<4 jam per hari	31 (45)	12 (17)	0.031*
>4 jam per hari	12 (17)	14 (21)	
Penggunaan APD			
Ya	11 (16)	3 (4)	0.165
Tidak	32 (47)	23 (33)	

Keterangan: SD=Sekolah Dasar; SMP=Sekolah Menengah Pertama; SMA=Sekolah Menengah Atas; APD=Alat Pelindung Diri

Pembahasan

Perhitungan statistik melalui analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara faktor risiko sebagai variabel bebas dengan fungsi kognitif sebagai variabel terikat dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 25. Karena data terdistribusi tidak normal dan terdiri dari data kategorik dan numerik, maka metode uji *Spearman* dilakukan pada analisa bivariat ini. Hasil perhitungan statistik secara analisis bivariat (Tabel 3) menunjukkan bahwa empat faktor risiko memiliki hubungan bermakna terhadap fungsi kognitif dengan nilai $p < 0,05$, yaitu faktor usia ($p = 0,016$), tingkat pendidikan ($p = 0,001$), indeks massa tubuh ($p = 0,033$) dan

durasi penyemprotan saat bekerja ($p = 0,031$).

Pada penelitian ini, fungsi kognitif dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu fungsi kognitif normal dan gangguan fungsi kognitif. Kategori usia dibagi menjadi usia di atas 45 tahun dan di bawah 45 tahun, yang dilakukan dengan mempertimbangkan bahwa fungsi kognitif mulai mengalami penurunan sejak usia 45 tahun, dan hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Manoux tahun 2012 secara kohort yang menunjukkan bahwa 3,6% laki-laki akan mengalami penurunan fungsi kognitif pada usia 45–49 tahun. Pada kategori durasi penyemprotan, pengelompokan dilakukan berdasar pada waktu penyemprotan yaitu lebih dari 4 jam dan kurang dari 4 jam.⁷

Tabel 4 Hasil Analisis Multivariat Faktor Okupasi Terhadap Fungsi Kognitif

Karakteristik	Nilai-p	Exp (B)	CI95%
Usia	0.010*	5.6	1.5-21.1
Pendidikan	0.002*	0.1	0.03-0.47
Durasi Penyemprotan	0.016*	4.9	1.3-18.1

Keterangan: CI=Confidence Interval

Hasil statistik analisis multivariat (Tabel 4) menunjukkan bahwa faktor usia memiliki nilai $p < 0,05$ yaitu $p = 0,010$ dengan nilai *Odds Ratio* (OR) (*Confidence Interval*/CI 95%) sebesar 5,6 (1,5–21,1), sehingga dapat dikatakan bahwa pekerja perkebunan yang berusia di atas 45 tahun lebih berisiko mengalami gangguan fungsi kognitif 5,6 kali dibanding pekerja yang berusia di bawah 45 tahun. Selain itu, batasan usia 45 tahun juga memiliki keterkaitan dengan dampak pajanan pestisida yang dapat diterima seseorang. *The Agricultural Health Study* di Amerika Serikat melansir bahwa pekerja di bawah 45 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih besar untuk mendapatkan pajanan pestisida dalam dosis lebih tinggi jika dibandingkan pekerja di atas 45 tahun. Hal tersebut mungkin berkaitan dengan produktivitas yang lebih tinggi pada usia yang lebih muda, sehingga frekuensi dan intensitas pajanan pun lebih tinggi.⁷

Penurunan fungsi kognitif dapat terjadi karena faktor usia. Seiring dengan usia yang meningkat, akan diikuti dengan perubahan dan penurunan fungsi anatomi seperti perubahan biokimiawi di sistem saraf pusat dan semakin menyusutnya otak.⁸ Berkurangnya berbagai cadangan homeostatik akan berimbas pada gangguan fungsi kognitif, contohnya seperti penurunan asupan glukosa dan oksigen yang sejatinya merupakan sumber nutrisi utama

metabolisme otak yang dapat menyebabkan terganggunya jalur metabolik di otak.⁸

Berdasarkan hasil pada Tabel 4, faktor okupasi durasi penyemprotan memiliki nilai $p = 0,016$ dengan nilai OR (CI 95%) 4,9 (1,3–18,1). Dari analisis statistik, dapat dikatakan bahwa pekerja perkebunan yang melakukan durasi penyemprotan lebih dari 4 jam per hari berisiko 4,9 kali mengalami gangguan fungsi kognitif dibanding pekerja yang melakukan durasi penyemprotan kurang dari atau di bawah 4 jam per hari. Hal ini dapat disebabkan semakin lama durasi penyemprotan maka dampak kumulatif pajanan yang dihasilkan juga semakin besar, sehingga memengaruhi fungsi kognitif.⁹

Faktor tingkat pendidikan, walaupun tidak signifikan, namun memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi kognitif, yaitu tingkat pendidikan memiliki hubungan yang erat dengan tingkat pengetahuan. Kedua aspek tersebut merupakan aspek yang akan menentukan sikap seseorang.¹⁰ Pengetahuan dapat diperoleh dari pendidikan formal dan nonformal. Petani yang memiliki pengetahuan akan bahaya pestisida dapat meminimalisasi risiko penyakit akibat kerja. Di lain pihak, kurangnya pengetahuan mengenai bahaya pestisida dapat berpengaruh pada perilaku atau praktik yang kurang tepat pula.¹⁰

Selain hubungan faktor okupasi terhadap

Tabel 5 Hasil Analisis Multivariat Faktor Okupasi Terhadap Aktivitas AChE

Karakteristik	Nilai-p	Exp (B)	CI95%
Pendidikan	0,044*	3,3	1,0–10,4
Frekuensi Penyemprotan	0,035*	0,22	0,05–0,89
Penggunaan APD	0,011*	7,3	1,6–34,2

Keterangan: AChE= Enzim asetilkolinesterase; CI=Confidence Interval

fungsi kognitif, analisis multivariat juga dilakukan untuk mengetahui faktor okupasi yang ada terhadap aktivitas AChE. Aktivitas AChE dikelompokkan dengan berdasarkan nilai median atau *cut off* 6,5. Aktivitas AChE di atas nilai tersebut dikategorikan sebagai normal, sedangkan di bawah angka tersebut dikategorikan menurun. Di Indonesia, belum terdapat penelitian yang mengukur aktivitas AChE eritrosit sehingga belum didapatkan rujukan serupa.

Hasil statistik pada Tabel 5 menunjukkan terdapat tiga faktor okupasi yang memiliki hubungan bermakna terhadap aktivitas AChE ($p < 0,05$), yaitu faktor tingkat pendidikan ($p = 0,044$), faktor frekuensi penyemprotan ($p = 0,035$), dan penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) ($p = 0,011$). Pada hasil statistik tersebut, dapat dikatakan bahwa responden atau pekerja perkebunan yang mempunyai gangguan fungsi kognitif dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah berisiko 3,3 kali mengalami penurunan aktivitas AChE, dan responden atau pekerja perkebunan yang tidak menggunakan APD berisiko 7,3 kali mengalami penurunan aktivitas AChE. Hal ini didukung oleh jawaban kuesioner hasil wawancara petani yang mengungkapkan bahwa beberapa petani merasa terganggu dengan penggunaan APD, khususnya masker dan kacamata, sehingga para petani jarang sekali menggunakan APD yang lengkap bahkan ada yang tidak menggunakan APD sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan pajanan pestisida akan terakumulasi dan dapat memengaruhi aktivitas AChE pada pekerja.

Penelitian yang dilakukan Maria, *et al.* (2013) pada pekerja di Denpasar menunjukkan adanya hubungan antara pengetahuan dan pendidikan para pekerja terhadap pemakaian APD ($p = 0,023$), dan antara pengetahuan dan pendidikan memiliki hubungan yang sangat signifikan ($p = 0,000$).¹¹ Hasil penelitian yang dilakukan oleh tim peneliti sejalan dengan hasil penelitian Budiawan (2013) pada petani

bawang merah di Pati yang menggunakan pestisida organofosfat; ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara frekuensi penyemprotan ($p = 0,011$), pemakaian APD ($p = 0,047$) dan pendidikan atau pengetahuan ($p = 0,020$) terhadap aktivitas AChE.¹²

Jika para petani melakukan penyemprotan dengan jangka waktu yang lama, pestisida yang menempel dalam tubuh akan semakin meningkat pula sehingga terjadi pengikatan kolinesterase darah oleh pestisida tersebut apabila tidak segera dilakukan pencegahan atau pencucian setelah beraktivitas dengan pestisida organofosfat.¹³ Perilaku atau sikap petani yang tidak menggunakan APD pada saat melakukan aktivitas menyemprot dan tidak mengganti pakaian setelahnya, dapat menurunkan aktivitas AChE sebesar 939,049 U/L jika dilakukan penyemprotan selama satu jam. Oleh karena itu, durasi penyemprotan tidak diperkenankan melewati satu jam per minggu, sebab apabila dibandingkan dengan kadar normal AChE sekitar 3.500 U/L, maka telah terjadi penurunan lebih dari 25%.^{12,13}

Hasil studi yang dilakukan oleh Singh, *et al.* (2012) selama 10 tahun sejalan dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini, yaitu indeks massa tubuh memiliki hubungan bermakna dengan fungsi kognitif, yaitu pada subjek yang mengalami obesitas menunjukkan penurunan yang signifikan terhadap fungsi kognitifnya.¹⁴ Mekanisme dalam tubuh yang kemungkinan mendukung adanya hubungan obesitas dengan penyakit Alzheimer ditandai dengan menurunnya fungsi kognitif antara lain hormon turunan adiposit (adipokin dan sitokin), *advanced glycosylation products*, hiperinsulinemia, pengaruh lemak pada risiko penyakit vaskular dan serebrovaskular.¹⁵

Fungsi kognitif merupakan proses yang kompleks dengan melibatkan berbagai faktor pada setiap individu antara lain usia, genetik, riwayat trauma kepala, tingkat pendidikan, lingkungan (seperti keracunan logam berat), kadar kolesterol dan lipid, status gizi, fungsi

tiroid, penyakit vaskular, serta gangguan immunitas. Namun, beberapa hal tersebut tidak terwakili dalam penelitian ini sehingga menjadi keterbatasan dalam penelitian ini, dan oleh sebab itu hasilnya pun akan berbeda-beda pada setiap individu.^{16,17}

Simpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara faktor okupasi terhadap aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE) eritrosit yaitu pada faktor tingkat pendidikan, faktor frekuensi penyemprotan, dan faktor penggunaan Alat Pelindung Diri (APD). Terdapat hubungan yang bermakna antara faktor okupasi terhadap fungsi kognitif, tingkat pendidikan, indeks massa tubuh, dan durasi penyemprotan. Hasil analisis secara statistik menunjukkan bahwa petani yang berusia di atas 45 tahun lebih berisiko mengalami gangguan fungsi kognitif 5,6 kali dibandingkan petani yang berusia di bawah 45 tahun. Petani yang melakukan durasi penyemprotan selama lebih dari 4 jam per hari berisiko 4,9 kali mengalami gangguan fungsi kognitif dibandingkan petani dengan durasi penyemprotan kurang dari atau di bawah 4 jam per hari. Selain itu, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa petani yang memiliki gangguan fungsi kognitif dengan tingkat pendidikan lebih rendah berisiko 3,3 kali mengalami penurunan aktivitas AChE, dan petani yang tidak memakai APD berisiko 7,3 kali mengalami penurunan aktivitas AChE.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada PT. Prodia Widyahusada, Tbk. yang telah membantu proses analisis sampel dalam penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini memperoleh bantuan pendanaan dari PT. Prodia Widyahusada, Tbk.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Achmadi UF. Upaya kesehatan kerja sektor informal di Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
2. Assis CRD, Linhares AG, Cabrera MP, Oliveira VM, Silva KCC, Marcuschi M, et al. Erythrocyte acetylcholinesterase as biomarker of pesticide exposure: New and forgotten insights. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(19):18364–76. doi: 10.1007/s11356-018-2303-9
3. Neal MJ. *Medical pharmacology at a glance.* United States: Wiley-Blackwell; 2013.
4. der Heide EA. Cholinesterase inhibitors: Including pesticides and chemical warfare nerve agents; 2012 [Diunduh 6 Juni 2019]. Tersedia dari: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=2>
5. Todd M, Schneper L, Vasunilashorn SM, Notterman D, Ullman MT, Goldman N. Apolipoprotein E, cognitive function, and cognitive decline among older Taiwanese adults. *Plos One.* 2018;13(10): e0206118. doi: 10.1371/journal.pone.0206118
6. Cinthya Y. Hubungan aktivitas asetilkolinesterase dalam sel darah merah terhadap fungsi kognitif pada laki-laki petani bunga penyemprot pestisida (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia; 2019.
7. Manoux AS. Cognitive decline can begin as early as age 45, warn experts. 2012 [Diunduh 6 Juni 2019]. Tersedia dari: <https://www.bmj.com/press-releases/2012/01/05/cognitive-decline-can-begin-early-age-45-warn-experts>
8. Johansson M. Cognitive impairment

- and its consequences in everyday life (disertasi). Swedia: Linkoping University. 2015
9. Sri W, Indratin, Asep NA. Kontaminasi residu organofosfat dalam darah petani padi di Kabupaten Indramayu Jawa Barat. Prosiding Workshop dan International: Inovasi Pestisida Ramah Lingkungan Mendukung Swasembada Pangan; 2017 September 6–7: Pati, Indonesia. Indonesia: Balai Penelitian dan Pengembangan Pertanian; 2017.
 10. Yuantari MGC, Widiarnoko B, Sunoko HR. Tingkat pengetahuan petani dalam menggunakan pestisida (studi kasus di Desa Curut Kecamatan Penawangan Kabupaten Grobogan). Prosiding Seminar Nasional Pengelolaan Sumber Daya Alam dan Lingkungan; 2013 September 10: Semarang, Indonesia. Indonesia: Universitas Diponegoro; 2013.
 11. Dhema MT, Sal IW, Darmadi IGW. Hubungan tingkat pengetahuan dan pendidikan pekerja terhadap penggunaan alat pelindung diri di Perusahaan Kayu Kembang Jaro Desa Sidakarya Denpasar Selatan. *Jurnal Kesehatan Lingkungan*. 2014; 4(1):57–60.
 12. Budiawan AR. Faktor risiko cholinesterase rendah pada petani bawang merah. *Kemas*. 2013;8(2):198–206. doi: 10.15294/kemas.v8i2.2822
 13. Gusti A, Desnizar I. Faktor-faktor yang berhubungan dengan gejala neurotoksik pada petani penyemprot tanaman sayuran dengan pestisida di Kenagarian Alahan Panjang Kabupaten Solok. *J Kesehatan Lingkungan Indonesia*. 2016;16(1):17–21. doi: 10.14710/jkli.16.1.17-21
 14. Singh-Manoux A, Czernichow S, Elbaz A, Dugravot A, Sabia S, Hagger-Johnson G, et al. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: The Whitehall II cohort study. *Neurology*. 2012;79(8):755–62. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182661f63
 15. Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol*. 2007;64(3):392–8. doi: 10.1001/archneur.64.3.392
 16. Jett DA. Neurotoxic pesticides and neurologic effects. *Neurol Clin*. 2011;29(3):667–77. doi: 10.1016/j.ncl.2011.06.002
 17. Wahid BDJ, Sudarma V. Hubungan status gizi dan penurunan fungsi kognitif pada lansia. Prosiding Seminar Nasional Pakar; 2018 Maret 1: Jakarta, Indonesia. Indonesia: Universitas Trisakti; 2018.

Effect of Fish Oil, Virgin Coconut Oil, and Used-Cooking Oil Consumption on Mice Hematological Profile

Mas Rizky A. A. Syamsunarno¹, Dinar F. Agustin², Neni Anggraeni³, Nia Kania¹

¹Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Bakti Asih School of Analyst, Bandung, Indonesia

Abstract

Humans require macronutrients and micronutrients to fulfill daily energy requirements, and triglyceride is a notable example, belonging to the fat family. This is particularly consumed frequently, and is composed of glycerol, and the fatty acid, specifically differentiated into unsaturated, saturated, trans, and cis forms. Furthermore, these constituents are known to play many roles in the body, including in the hematopoietic process. This involves oxidation and consequently stem cell differentiation into many blood cells in long-term, although the effect short-term is currently unknown. The study aimed, therefore, to investigate the effect of short-term intake of different fatty acid types on hematological profile in an animal model, conducted at the Animal Laboratory, Universitas Padjadjaran in October 2018. In addition, each group comprised 6 mice, orally administered distilled water as control (Group A), fish oil (Group B), virgin coconut oil (Group C), and used-cooking oil (Group D), at a dose of 5 µl/g body weight/day for 2 weeks. Subsequently, analysis was performed using blood measurement with hematology analyzer. The results showed lower white blood cell (WBC) count in Group B compared to D ($p < 0.05$), alongside lymphocyte count ($p < 0.01$). Moreover, the WBC in Group C was lower than D ($p < 0.01$), also observed in lymphocyte count ($p < 0.001$), % lymphocyte ($p < 0.01$), while the % granulocyte count was higher than group D ($p < 0.01$). Therefore, the highest total leukocyte and lymphocyte number among the other groups, as well as higher percentage of differential lymphocyte count was observed with mice provided with used-cooking oil compared to coconut oil, alongside a lower percentage of differential granulocyte count ($p < 0.05$). However, fatty acid intake in group A, B, C, and D had no significant impact on RBC and platelet parameters. In conclusion, used-cooking oil induces a change in hematological profiles compared to fish oil and virgin coconut oil, featuring the increased total white blood cells and lymphocyte, as well as reduced % granulocyte.

Keywords: Fatty acid, hematological profile, leucocyte

Efek Pemberian Minyak Ikan, Minyak Kelapa Murni, dan Minyak Jelantah Terhadap Profil Hematologi Mencit

Abstrak

Manusia membutuhkan makronutrien dan mikronutrien untuk memenuhi kebutuhan energi harian. Salah satu sumber makronutrien adalah trigliserida yang merupakan salah satu jenis lemak yang paling sering dikonsumsi. Senyawa ini tersusun atas asam lemak dan gliserol. Terdapat banyak jenis asam lemak seperti asam lemak jenuh, asam lemak tidak jenuh, asam lemak trans, dan asam lemak cis. Rantai asam lemak memiliki banyak peran dalam tubuh, salah satunya adalah hematopoiesis sel stem. Pada konsumsi lemak jangka panjang, hematopoiesis ini terjadi melalui oksidasi asam lemak yang selanjutnya akan menstimulasi diferensiasi sel stem menjadi sel-sel darah di perifer, tetapi efeknya dalam jangka pendek belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi efek jangka pendek dari konsumsi berbagai jenis asam lemak terhadap profil hematologi mencit yang dilakukan di Laboratorium Hewan, Universitas Padjadjaran pada Oktober 2018. Mencit diberikan air suling sebagai kontrol (Grup A), minyak ikan (Grup B), minyak kelapa murni (Grup C), dan minyak jelantah (Grup D) dengan dosis 5 µl/g berat badan/hari secara oral selama dua minggu. Profil hematologi diukur menggunakan *hematology analyzer*. Hasilnya, grup B memiliki jumlah leukosit lebih rendah dibandingkan grup D ($p < 0,05$) dan limfosit yang lebih rendah dibandingkan grup D ($p < 0,01$). Grup C memiliki jumlah leukosit lebih rendah dibandingkan grup D ($p < 0,01$), jumlah limfosit yang lebih rendah dibandingkan grup D ($p < 0,001$), % limfosit lebih rendah dibanding grup D ($p < 0,01$), dan % granulosit lebih tinggi dibanding grup D ($p < 0,01$). Selain itu, konsumsi asam lemak pada grup A, B, C, dan D tidak memengaruhi indeks RBC dan platelet secara signifikan. Sebagai simpulan, minyak jelantah memberikan efek terhadap perubahan profil hematologi mencit dibandingkan minyak ikan dan minyak kelapa murni, yaitu meningkatkan leukosit dan limfosit dan menurunkan % granulosit.

Kata kunci: Asam lemak, leukosit, profil hematologi

Correspondence: dr. Mas Rizky A. A. Syamsunarno, M.Kes., PhD., Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, email: rizky@unpad.ac.id

Submitted: 11th September 2019, Accepted: 6th May 2020, Published: 29st June 2020

Introduction

Humans need macronutrients and micronutrients in order to fulfill their energy requirements. The macronutrient consisted of carbohydrates, protein, and fat. Fat is divided based on different chemical structures into triglyceride, phospholipid, and sterol. Triglyceride is fat that consumed daily by a human. Fat is arranged of three fatty acid chains bind with a glycerol chain. Based on the number of double bond, fatty acids are divided into unsaturated fatty acids and saturated fatty acids (SFAs). Unsaturated fatty acids are classified into monounsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs). Fatty acids are also distinguished by hydrogen configuration in the double bond as *cis*- and *trans*- configuration. Fatty acids have many roles such as health improvement, involved in the pathophysiology of several chronic illnesses, and hematopoietic stem cells (HSCs) maintenance.¹⁻³

Fatty acids involvement in diseases can be identified in several rich-fat diet studies. Obesity is the most well-known impact of long-term consumption of the western diet which high in fat foods.^{4,5} Moreover, the development of long-term metabolic disorder such as type 2 diabetes is linked with the high-fat diet.⁶ Furthermore, the type of diet can induce gut microbial imbalance which leads to several diseases such as ulcerative colitis and atherosclerosis.^{7,8} It is believed that the imbalance of gut microbiome takes place in the development of the diseases.^{7,8} However, the risk of ulcerative colitis is reduced in long-term high intake of n-3 PUFAs.⁷ Another recent interesting study is about the risk of cardiovascular disease which is more influenced by the type of fat rather than the amount of fat.⁹ The risk of cardiovascular disease (CVD) is significantly reduced if SFA is replaced by MUFA and/or PUFA rather than carbohydrate.⁹ Therefore,

many recent studies establish that type of fatty acid affects health by contributing to the development of several chronic inflammatory diseases. However, the acute effect of fat diet is rarely discussed and needs further study.

Fatty acids have a function to maintain HSC by supplying substrate in Fatty Acid Oxidation (FAO). The oxidation contributes to HSC maintenance through the PML-PPAR δ -FAO pathway by increasing stem cell asymmetric division. The asymmetric division results in one copy of the stem cell and one differentiated cell. The differentiated cell will transform into all mature blood lineage. This stem cell division is influenced by many factors, including exogenous nutrient availability.¹⁰ Therefore, high consumption of fat can increase fatty acid availability in cells, and then influence stem cell differentiation.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- δ (PPAR- δ), encoded by the PPAR-D gene, is the main PPAR expressed on HSC. As the nuclear receptor important in fatty acid sensing and metabolic pathway regulation, PPAR- δ has a profound role in the activation and regulation of fatty acid oxidation, however, the mechanism is still not well understood.¹⁰ Besides its role in HSC maintenance, PPARs affect the anti-inflammatory and pro-inflammatory process.^{2,11} For example, many studies on n-3 PUFAs such as EPA, DHA, and DPA in fish oil resulted in preventive and curative effect of PUFAs on CHD, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, arthritis, asthma, and COPD.¹²⁻¹⁸ It is believed that EPA and DHA n-3 PUFAs have an anti-inflammatory effect through the production of protectin, resolvin, activation of PPAR- α , and inhibition of arachidonic acid metabolism.^{12,19}

Another study of marine n-3 PUFA supplementation in humans showed a negative effect on platelet activation. It inhibits platelet aggregation in females, whereas only EPA consumption can reduce platelet activation in males.^{20,21} This phenomenon explained by

the reduced concentration of phospholipid arachidonic acid (omega-6 fatty acid) and physicochemical changes of the platelet membrane.²⁰ This structure changes can influence mean platelet volume (MPV) that acts as an indicator of coronary artery disease (CAD), since larger MPV associated with risk of CAD.²² Therefore, n-3 PUFA consumption can reduce the risk of CAD. Although the study of this fatty acid on platelet already exist, assessment of n-3 PUFA's impact on other hematological profile is still limited so further examination is needed.

The pro-inflammatory effect of PPARs is demonstrated in the SFA study,¹¹ which shows that SFA is pro-inflammatory and amplify the monocyte or macrophage that can contribute to the pathophysiology of several inflammatory diseases like atherosclerosis and diabetes.^{11,23,24} SFAs, including virgin coconut oil, are usually consumed by Indonesian as cooking oil. It is usually used repeatedly in the deep frying method. This used-cooking oil is high in trans fatty acids and predisposes to thermal oxidation.^{25,26} It produces reactive free radicals, e.g. ROS, that cause oxidative stress and tissue injury which stimulate cytokine pro-inflammatory release.^{25,27} This pro-inflammatory effect highly probable mediated by PPARs.¹¹ Therefore, the consumption of virgin coconut oil rich in SFA and used-cooking-oil can affect the hematological profile, especially inflammatory cells.

Based on the background, we hypothesized that the administration of virgin coconut oil rich in SFAs, fish-oil rich in n-3 PUFAs, and used-cooking oil rich in trans fatty acid can activate HSC maintenance and affect the hematological profile in animal model, especially inflammatory cells. Thus, the purpose of this study was to investigate the acute effect of virgin coconut oil rich in SFAs, fish-oil rich in n-3 PUFAs, and used-cooking oil rich in trans fatty acid by comparing each hematological profile in mice.

Methods

This study was permitted by the Health Research Ethics Committee of Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia no. 840/UN6.KEP/EC/2019. All experiments were conducted based on Reduce, Refine, Replace (3R) and 5 Freedom (5F) principles.

Animals

Twenty four male white mice (*Mus musculus*) with bodyweight ranged between 30 g to 44 g (bodyweight average 38,8±2,71 g) and aged 8 to 10 weeks old were obtained from Bio Farma Company, Bandung, Indonesia. The number of samples was determined by Mead's Equation method. Mice were maintained in cages at the controlled-temperature room, 12/12 light/dark cycle, and *ad-libitum* accessed for water and food before and during treatment. Mice were adapted for one week before the experiment. Mice were divided into four groups; group A as control (distilled water 5 µL/gBW/day), group B (fish oil 5 µL/gBW/day), group C (virgin coconut oil 5 µL/gBW/day), and group D (used-cooking oil 5 µL/gBW/day). Fish oil was cod liver oil. Used cooking oil was virgin coconut oil that has cooked 6 times repeatedly. The rationality of dose was to prevent the stomach to become full that might reduce mouse appetite and further made the resulting bias. The distilled water and oil were given by intragastric tube after 6 hours fast (at 03.00 pm). The treatment was conducted for 14 days.

Hematology assessment

After 14 days of treatment, mice were euthanized by intraperitoneal injection of 200 µl ketamine:xylazine:saline (1:1:8). Mice were fasted overnight prior euthanized. Blood was drawn from the heart approximately 100 µl into a vacutainer tube containing potassium EDTA. Blood was further analyzed with an automatic hematology analyzer to measure 18

whole blood parameters at the Biochemistry Laboratory Faculty of Pharmacy Universitas Padjadjaran.

Statistical analysis

Multiple group comparisons performed with the GraphPad Prism program. Non-normally distributed data was examined by Kruskal Wallis and followed with Dunn’s multiple comparison test. Meanwhile, normally distributed data were analyzed by one-way ANOVA and followed with Tukey’s multiple comparison test. A p-value of <0.05 was considered as statistically significant.

Results

To determine whether oils affect the hematology profile, the 18 parameters value resulted from the hematology analyzer was evaluated. Numerous results of leucocyte absolute cell number and differential cell count of each group of oil shown in Figure 1. Using ANOVA, a significant effect of oil consumption shown in the total WBC number. Post hoc comparisons using Tukey’s test pointed out that the total WBC number of used-cooking oil consumption was significantly higher than the control (p=0.0058), fish oil (p=0.0147),

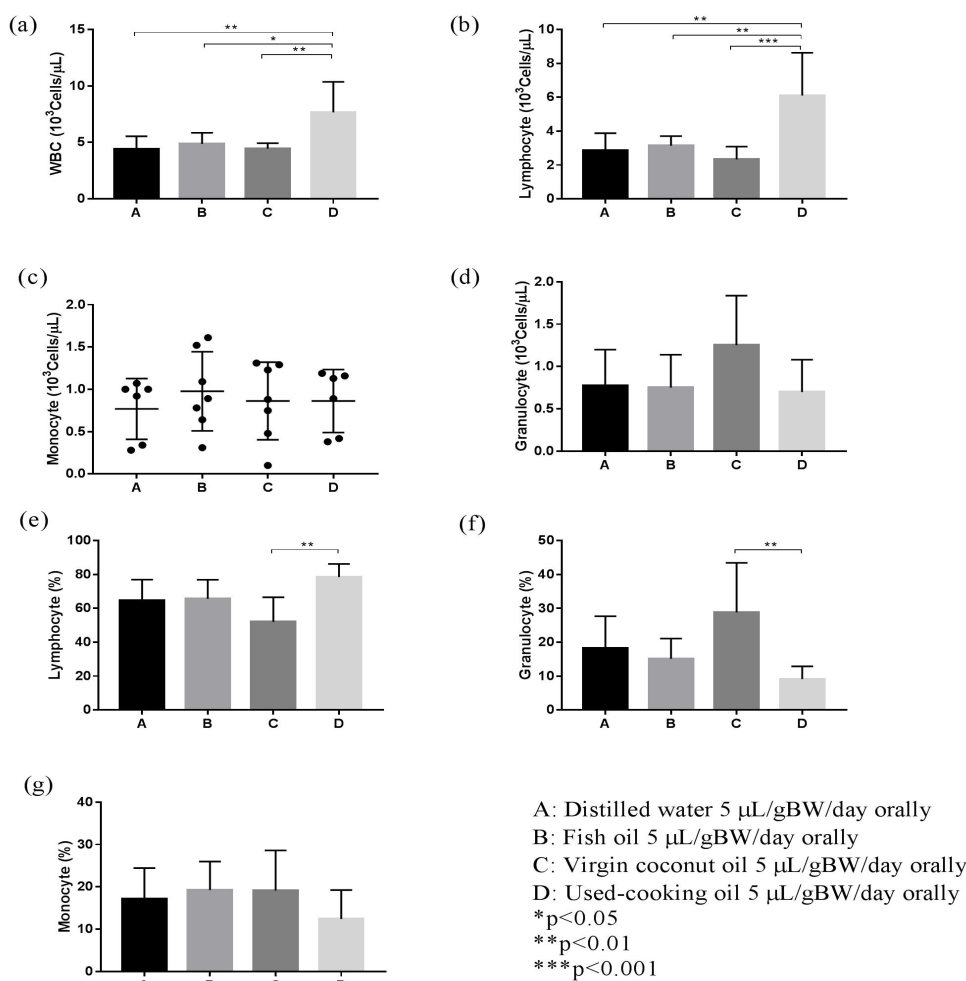


Figure 1 The Effect of Fish Oil, Coconut Oil, and Used-Cooking Oil after 14 Days of Treatment on White Blood Cell Parameters

WBC=White Blood Cell

and coconut oil ($p=0.0045$) groups (7.66 ± 2.69 vs 4.40 ± 1.13 vs 4.86 ± 0.99 vs 4.43 ± 0.49 10^3 cells/ μl respectively). By contrast, the total WBC number of the control group did not significantly differ from the fish oil and virgin coconut oil groups.

The corresponding result can be found on a total lymphocyte number (Figure 1d). The mean value of WBC count of each group was as follows: group A= 4.40 ± 1.13 10^3 cells/ μl , group B= 4.86 ± 0.99 10^3 cells/ μl , group C= 4.43 ± 0.498 10^3 cells/ μl , and group D= 7.66 ± 2.69 10^3 cells/ μl . Using ANOVA, a significant effect of oil consumption shown in the total lymphocyte numbers ($p=0.0004$). Post hoc comparisons using Tukey's test pointed out that the total lymphocyte number of used-cooking oil consumption was significantly higher than the control ($p=0.0028$), fish oil ($p=0.0045$), and coconut oil ($p=0.0004$) groups. However, the total lymphocyte number of the control group did not significantly differ from the fish oil and virgin coconut oil groups.

Another significant effects are found in some differential cell counts. Using ANOVA, a significant effect of oil consumption showed in differential granulocyte count ($p=0.0093$) and differential lymphocyte count ($p=0.0062$) (Figure 1e and f). Post hoc comparisons using Tukey's test pointed out that differential granulocyte count of the used-cooking oil group was significantly lower than the coconut oil group (9.13 ± 3.74 vs 28.83 ± 14.62 % respectively, $p=0.0065$). Meanwhile, the differential lymphocyte count of the used-cooking oil group was significantly higher than the coconut oil group ($p=0.0031$). By contrast, the differential granulocyte count and differential lymphocyte count of other comparisons did not significantly differ from each other.

There was no statistically significant effect discovered on granulocyte, monocyte, and differential monocyte count. However, some differences found in the groups. Figure 1b

shows that coconut oil has the highest mean number of granulocyte among the other groups (1.25 ± 0.58 10^3 cells/ μl), whilst the other has pretty much the same amount of it. Figure 1c points out similar amount of monocyte in the groups, even though the fish oil group has the highest number (0.97 ± 0.46 10^3 cells/ μl) and control group has the lowest number (0.76 ± 0.35 10^3 cells/ μl). Mice that were given coconut oil has the highest granulocyte percentage (28.83 ± 14.62 %) and used-cooking oil has the lowest granulocyte percentage (9.13 ± 3.74 %) (Figure 1f).

Figure 2 shows the effect of oils on platelet parameters (platelet count, mean platelet volume, platelet crit, and platelet distribution width). It showed the nearly same amount of platelet parameter values resulted from control, fish oil, coconut oil, and used-cooking oil group, even though no significant effect. A similar result can be found in Figure 3 which shows the effect of oils on red blood cell parameters (total red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, and mean corpuscular hemoglobin concentration). Our study showed that there was no difference in all red blood cells parameters values among the group.

Discussion

NF- κ B is a primary regulator of acute and chronic inflammation through increased expression of IL-1, IL-6, and TNF- α in mesenchymal stem cell (MSC). The regulator then inhibits the expression of PPAR- γ associated with MSC adipogenesis reduction. The increase of inflammatory process and low adipogenesis in MSC induce the development of HSC in the bone marrow which can affect peripheral blood parameters. This hematopoiesis takes place particularly in chronic consumption of high fatty acid diet.²⁶ Short-term consumption of

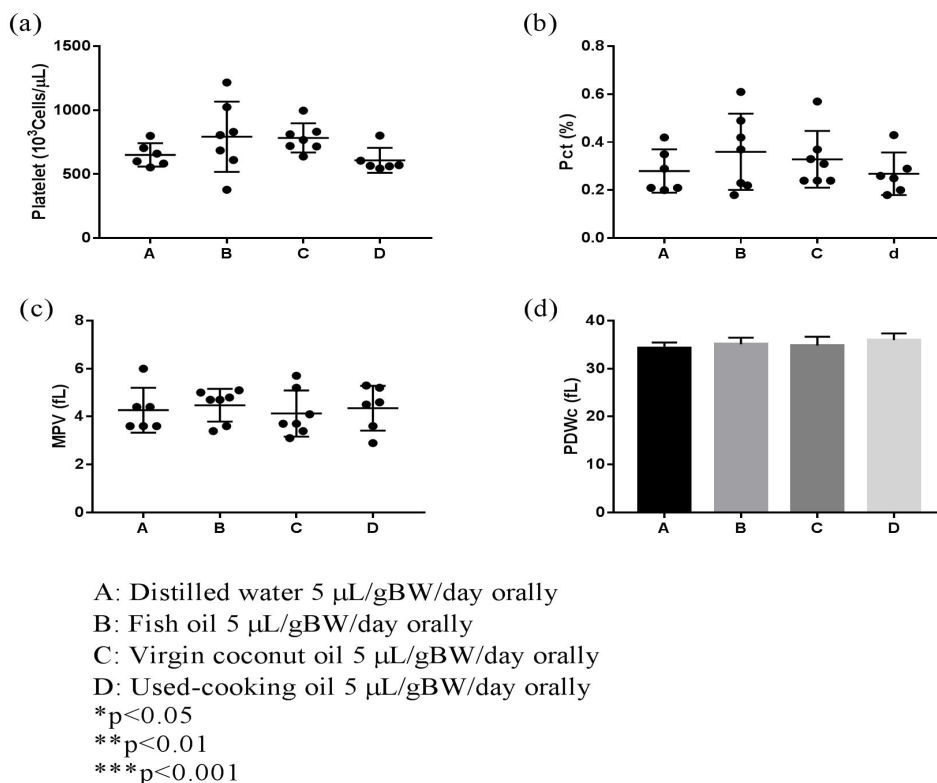


Figure 2 The Effect of Fish Oil, Coconut Oil, and Used-Cooking Oil after 14 Days of Treatment on Platelet Parameters

Pct=Plateletcrit; MPV=Mean Platelet Volume; PDWc=Platelet Distribution Width

fatty acid has a different result. In a study conducted by Keisuke Ito, et al. (2012), mice were administered GW (PPAR- δ activator) daily for 28 days. There was no alteration in the proliferation and differentiation of HSC in bone marrow.² As in our study, it might be suggested that short term of fatty acid consumption did not activate HSC proliferation and differentiation, resulted in no difference in red blood cell and platelet parameters. Therefore, no significant alteration and effect observed on peripheral blood parameters, except for some leucocyte parameters.

Significant results in some leucocyte parameters in our study are probably influenced by the regulatory mechanism of lipid in the inflammatory reaction. Some lipids such as SFA and different classes of PUFA can induce inflammation that is predominantly signaling

by PPARs. It is stimulated by eicosanoid, the product of essential fatty acid metabolism, that has pro-inflammatory effect.¹¹

The highest total number of WBC and lymphocyte on the used-cooking oil group among the other groups indicates that the immune system is more active in used-cooking oil consumption. This result corresponds with the previous study, the intake of virgin coconut oil heated 10 times significantly increased the inflammatory biomarkers.²⁸ The inflammation probably due to the biomarkers and cell & tissue injury caused by reactive oxygen species (ROS) production and antioxidant enzymes deletion in the intake of used-cooking oil contained trans fatty acids (TFA).^{28,29}

In this experiment, used-cooking oil was defined as repeatedly heated oil by more than 6 times. The oil underwent a high-temperature deep-frying process. This process makes the

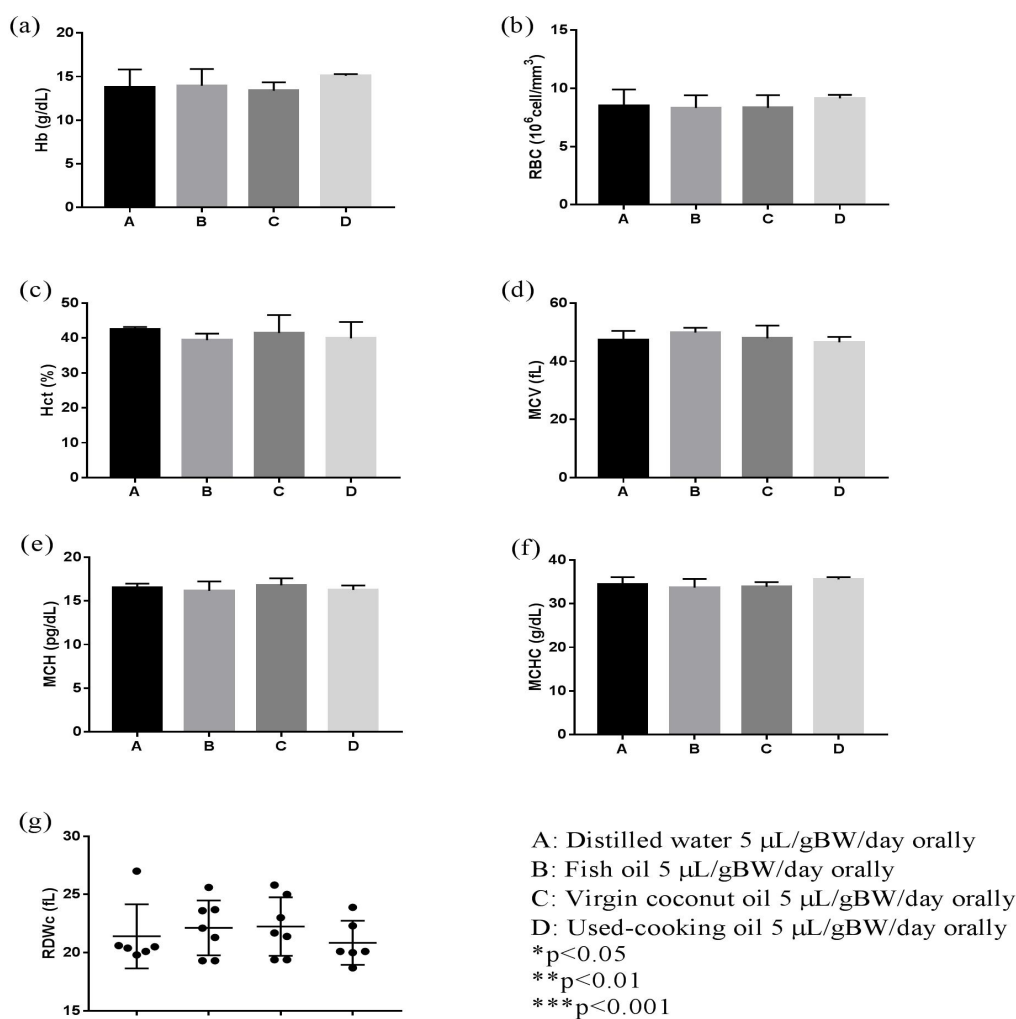


Figure 3 The Effect of Fish Oil, Coconut Oil, and Used-Cooking Oil after 14 Days of Treatment on Red Blood Cell Parameters

Hb=Hemoglobin; RBC=Red Blood Cell; Hct=Hematocrit; MCV=Mean Corpuscular Volume; MCH=Mean Corpuscular Hemoglobin; MCHC=Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; RDWc=Red Cell Distribution Width

fatty acid susceptible to various chemical reactions such as isomerization and thermal oxidation which produce reactive free radicals.^{20,28} Unsaturated fatty acid and cis fatty acid are unstable, thus isomerization can occur easier on them resulting in SFA and TFA, respectively.^{3,20} This is corroborated by the enhancement of TFA and SFA on subsequent heating or frying oil.²⁹ On the other study, the establishment of TFA starts at the second use of cooking oil and it enhances concomitantly with the continuous use of oil.²⁰ In our study,

peripheral WBC and lymphocyte number in used-cooking oil consumption had the highest concentration among the other groups.²⁸ Our results emphasized that direct consumption of used-cooking oil has a maleficent effect on health.

The previous study showed that trans fatty acid play role in cardiovascular and metabolic disease.^{14,30} One of the reasons is the high reactivity of the fatty acid that further triggered inflammation process that can contribute to diseases event such as atherosclerosis.³¹

However, previous studies were mostly conducted in the community or clinical setting.^{14,32} The activation of the inflammation process, showed by high white blood cells, is already triggered in short-term consumption. It is suggested that the process of metabolic and cardiovascular disease already started from the beginning of the high consumption of trans fatty acids. However, this study did not check the direct impact of used-cooking oil in metabolic or cardiovascular diseases. Further investigation using the animal model in metabolic diseases such as LDLR^{-/-} mice (low-density lipoprotein, LDL, receptor) is suggested to find the correlation between used-cooking oil and metabolic and cardiovascular disease event.

Conclusions

In summary, this study verified that short-term oil consumption affects peripheral leucocyte parameters. Used-cooking oil induces change in hematological profiles compared to fish oil and virgin coconut oil, i.e., increases total white blood cells and lymphocyte and reduces % granulocyte.

Funding

This research was supported by Research Grant from the Ministry of Research, Technology and Higher Education of the Republic of Indonesia (No. 3854/UN6.C/LT/2019).

Conflict of Interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. Rodwell VW, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harpers illustrated biochemistry 30th Edition. US: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Ito K, Carracedo A, Weiss D, Arai F, Ala U, Avigan DE, et al. A PML-PPAR- δ pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Med.* 2012;18(9):1350–8. doi: 10.1038/nm.2882
3. Whitney EN, Rolfes SR. *Understanding Nutrition.* 14th Edition. USA: Cengage Learning; 2015.
4. Freeman LR, Haley-Zitlin V, Rosenberger DS, Granholm AC. Damaging effects of a high-fat diet to the brain and cognition: A review of proposed mechanisms. *Nutr Neurosci.* 2014;17(6):241–51. doi: 10.1179/1476830513Y.0000000009
5. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat-diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(5):515–20. doi: 10.1097/MCO.0000000000000209
6. Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, Pinget M, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: Impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab.* 2016;13(1):15. doi: 10.1186/s12986-016-0074-1
7. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2014;63(5):776–84. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305304
8. Li D, Zhang L, Dong F, Liu Y, Li N, Li H, et al. Metabonomic changes associated with atherosclerosis progression for LDLR^{-/-} mice. *J Proteome Res.* 2015;14(5):2237–54. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00032
9. Wang DD, Hu FB. Dietary fat and risk of cardiovascular disease: Recent controversies and advances. *Annu Rev*

- Nutr. 2017;37:423-46. doi: 10.1146/annu-rev-nutr-071816-064614
10. Pouzolles M, Ob-roglu L, Taylor N, Zimmermann VS. Hematopoietic stem cell lineage specification. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(4):311–7. doi: 10.1097/MOH.000000000000260
 11. Le Menn G, Neels JG. Regulation of immune cell function by PPARs and the connection with metabolic and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1575. doi: 10.3390/ijms19061575
 12. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:41–8. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004
 13. Bird JK, Calder PC, Eggersdorfer M. The role of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease prevention, and interactions with statins. *Nutrients*. 2018;10(6):775. doi: 10.3390/nu10060775
 14. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all-cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015;351:h3978. doi: 10.1136/bmj.h3978
 15. Miyata J, Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol Int*. 2015; 64(1):27–34. doi: 10.1016/j.alit.2014.08.003
 16. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton, PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1–23. doi: 10.1161/CIR.0000000000000510
 17. The ORIGIN Trial Investigators. n–3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309–18. doi: 10.1056/NEJMoa1203859
 18. Turchini GM, Ng WK, Tocher DR. Fish oil replacement and alternative lipid sources in aquaculture feeds. 1st Ed. Boca Raton: CRC Press; 2010.
 19. Zúñiga J, Cancino M, Medina F, Varela P, Vargas R, Tapia G, et al. N-3 PUFA supplementation triggers PPAR- α activation and PPAR- α /NF- κ B interaction: anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion injury. *PloS One*. 2011;6(12):e28502. doi: 10.1371/journal.pone.0028502
 20. Phang M, Garg ML, Sinclair AJ. Inhibition of platelet aggregation by omega-3 polyunsaturated fatty acids is gender-specific—Redefining platelet response to fish oils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(1):35–40. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.001
 21. Phang M, Sinclair A, Lincz L, Garg M. Gender-specific inhibition of platelet aggregation following omega-3 fatty acid supplementation. *Nutr Metab Cardiovasc Diss*. 2012;22(2):109–14. doi: 10.1016/j.numecd.2010.04.012
 22. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int H Cardiol*. 2014;175(3):433–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.028
 23. Fife B. Health properties of coconut oil. *Agro Food Ind Hi Tec*. 2013;24(3):7–10.
 24. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):46–63. doi: 10.3945/ajcn.2009.27661
 25. Nurul-Iman BS, Kamisah Y, Jaarin K, Qodriyah HMS. Virgin coconut oil

- prevents blood pressure elevation and improves endothelial functions in rats fed with repeatedly heated palm oil. *Evid Based Complementary Altern Med*. 2013;2013:629329. doi: 10.1155/2013/629329
26. Bhardwaj S, Passi SJ, Misra A, Pant KK, Anwar K, Pandey RM, et al. Effect of heating/reheating of fats/oils, as used by Asian Indians, on trans fatty acid formation. *Food Chem*. 2016;212:663–70. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.021
27. Cortez M, Carmo LS, Rogero MM, Borelli P, Fock RA. A high-fat diet increases IL-1, IL-6, and TNF- α production by increasing NF- κ B and attenuating PPAR- γ expression in bone marrow mesenchymal stem cells. *Inflammation*. 2013;36(2):379–86. doi: 10.1007/s10753-012-9557-z
28. Hamsi MA, Othman F, Das S, Kamisah Y, Thent ZC, Qodriyah HMS, et al. Effect of consumption of fresh and heated virgin coconut oil on the blood pressure and inflammatory biomarkers: an experimental study in Sprague Dawley rats. *Alexandria J Med* 2015;51(1):53–63. doi: 10.1016/j.ajme.2014.02.002
29. Srivastava S, Singh M, George J, Bhui K, Saxena AM, Shukla Y. Genotoxic and carcinogenic risks associated with the dietary consumption of repeatedly heated coconut oil. *Br J Nutr*. 2010;104(9):1343–52. doi: 10.1017/S0007114510002229
30. Lichtenstein AH. Dietary trans fatty acids and cardiovascular disease risk: Past and present. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(8):433. doi: 10.1007/s11883-014-0433-1
31. Monguchi T, Hara T, Hasokawa M, Nakajima H, Mori K, Toh R, et al. Excessive intake of trans fatty acid accelerates atherosclerosis through promoting inflammation and oxidative stress in a mouse model of hyperlipidemia. *J Cardiol*. 2017;70(2):121–7. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.12.012
32. Ahmed SH, Kharroubi W, Kaoubaa N, Zarrouk A, Batbout F, Gamra H, et al. Correlation of trans fatty acids with the severity of coronary artery disease lesions. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):52. doi: 10.1186/s12944-018-0699-3

Inovasi *Home Care* Apoteker melalui Supervisi Penggunaan Obat Geriatri untuk Meningkatkan Kepatuhan Terapi Penyakit Kronis

Yuhansyah Nurfauzi^{1,2}, Djoko Wahyono¹, Fita Rahmawati¹, Nanang M. Yasin¹

¹Program Pascasarjana Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia,

²Departemen Farmasi, STIKES Al-Irsyad Al-Islamiyyah, Cilacap, Indonesia

Abstrak

Pelayanan kefarmasian di Indonesia saat ini bergeser mengikuti paradigma *patient-oriented*. Meningkatnya jumlah pasien lanjut usia (lansia) dengan penyakit kronis membuat apoteker perlu mengembangkan upaya edukatif dan kolaboratif berbasis komunitas seperti *home care*. Klien *home care* yang mendapatkan banyak obat untuk penyakit kronis dari dokter dan apotek sering mengalami *Drug Related Problems* (DRP) serta dianggap mendapatkan sedikit supervisi atau bahkan tidak mendapatkannya sama sekali di rumahnya. Tujuan artikel *review* ini adalah untuk membahas aktivitas supervisi apoteker pada pelayanan kefarmasian untuk pasien lansia dalam konteks *home care* yang dapat mengungkapkan dan meningkatkan kepatuhan terapi. Penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diambil dari basis data jurnal *Pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Hasil penelusuran pustaka dari 16 artikel menunjukkan bahwa aktivitas supervisi terhadap terapi obat merupakan elemen pelayanan kefarmasian *home care*. Supervisi penggunaan obat oleh apoteker kepada pasien lansia yang mengalami penyakit kronis terbukti dapat meningkatkan kepatuhan apabila dilaksanakan secara inovatif dalam konteks *home care*. Model pelayanan yang terintegrasi dan berbasis komunitas seperti pelayanan di klinik atau rawat jalan di rumah sakit memberikan kesempatan kepada apoteker untuk berkolaborasi dengan tenaga kesehatan lainnya dalam rangka meningkatkan kepatuhan. Aktivitas supervisi meliputi rekonsiliasi obat, identifikasi dan manajemen masalah terkait obat, *monitoring* beberapa parameter klinis, penyesuaian rejimen dan dosis terapi, edukasi serta koordinasi pelayanan dengan tenaga kesehatan lainnya. Supervisi terapi obat dalam *home care* terbukti mampu mengungkap lebih banyak DRP dan angka ketidakpatuhan sekaligus memberikan solusinya. Kepatuhan dapat ditingkatkan dengan upaya-upaya inovatif untuk mendesain perangkat pendukung yang sesuai dengan kebutuhan pasien dan memudahkan apoteker dalam mentransfer pelayanannya.

Kata kunci: Apoteker, *home care*, kepatuhan, lanjut usia, penyakit kronis, supervisi

Pharmacist Home Care Innovation through Supervision of Geriatric Drug Use to Improve Adherence with Chronic Disease Therapy

Abstract

There is currently a shift in the pharmaceutical care provided in Indonesia towards the patient-oriented paradigm, alongside the increasing number of elderly with chronic diseases. Therefore, it is important to develop pharmacist activities towards drug therapy management, through community-based education and collaboration, including home care service. This provision by doctors and pharmacies to clients with drugs for chronic diseases often lead to Drug Related Problems (DRP), and are considered to encourage little or no supervision. The purpose of this review, therefore, is to discuss the pharmacist's supervision activities for elderly patients, in the context of home care, relevant to identify and improve therapy adherence. Furthermore, studies evaluated to have met the inclusion criteria were collected from journal databases, including Pubmed, Science Direct and Google Scholar. A total of sixteen articles showed supervision activities on drug therapy to be the element of pharmaceutical home care services. Hence, improved levels have been implicated in increased adherence, following an innovative implementation in the context of home care. Moreover, integrated and community-based service models, comprising services in clinics or outpatients in hospitals provide opportunities for pharmacists to collaborate with other health workers, and consequently promote adherence. The possible supervision activities include medication reconciliation; DRP identification and management; clinical parameters monitoring; adjusting therapy regimens and doses; education; and coordination of services with other health workers. These approaches have been proven to increase the average DRP per patient, and the non-adherence rate while providing a solution. However, adherence is possibly enhanced by design tools appropriate to the individual needs, and capable of facilitating the transfer of pharmacists' services.

Keywords: adherence, chronic disease, elderly, home care, pharmacist, supervision

Korespondensi: Prof. Dr. apt. Djoko Wahyono, SU., Program Pascasarjana Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, D.I. Yogyakarta 55281, Indonesia, *email:* djokowahyono@ugm.ac.id

Naskah diterima: 21 Juni 2019, Diterima untuk diterbitkan: 5 November 2019, Diterbitkan: 29 Juni 2020

Pendahuluan

Pharmaceutical care atau pelayanan kefarmasian, khususnya yang terkait farmasi klinik saat ini memiliki sebuah paradigma baru. Pergeseran paradigma ini membuat apoteker perlu memiliki kemampuan praktik, seperti edukasi, untuk diterapkan dalam mengelola terapi pasien dan menjadi bagian dari tim.¹⁻⁵ Negara berkembang seperti Thailand maupun negara maju seperti Amerika Serikat telah memposisikan apoteker sebagai bagian dari tim multidisipliner yang mampu berperan dalam pencegahan maupun penatalaksanaan penyakit kronis.⁶⁻⁸ Berdasarkan contoh praktik farmasi klinik tersebut, maka tergambar dengan jelas pengertian filosofi *pharmaceutical care* yang ditransformasikan menjadi aktivitas berbasis pelayanan. Aktivitas yang bersifat edukatif, preventif dan kolaboratif dalam praktik farmasi klinik dengan perubahan paradigma tersebut mengarah kepada *patient-oriented*.⁹

Pelayanan kefarmasian di Indonesia, sebagaimana di negara lain, bergeser pada cara pandang *patient-oriented*. Pelayanan apoteker yang dilaksanakan di fasilitas kesehatan primer maupun di *setting* lain untuk pasien penyakit kronis bergerak mengikuti model pelayanan kesehatan berbasis komunitas.^{2,5,10,11} Namun, hal ini mengakibatkan apoteker juga perlu dilengkapi keterampilan untuk individualisasi terapi, terutama untuk kelompok pasien tertentu seperti lanjut usia (lansia).^{12,13} Seiring dengan kompleksitas terapi obat pada satu dasawarsa terakhir, apoteker dituntut untuk berperan sebagai anggota pemberi pelayanan kesehatan yang dapat mengoptimalkan terapi obat.¹⁴ Pengembangan peran ini membuat mereka berkolaborasi dengan dokter maupun perawat dalam menyikapi perubahan orientasi pelayanan pasien tersebut.^{1,15-18}

Home care apoteker merupakan bentuk pelayanan kefarmasian di rumah tempat tinggal pasien yang diberikan untuk pasien tertentu seperti lansia maupun pasien penyakit

kronis. Di beberapa negara seperti Canada, Spanyol, Amerika Serikat, Inggris, Australia, Belanda, Denmark, Jordania, Singapura, dan India, penelitian-penelitian tentang pelayanan kefarmasian yang bertempat di tempat tinggal pasien biasanya berlangsung di rumah pasien, panti (*care home, residential home*) atau rumah perawatan lansia (*home nursing*). Berbagai hasil penelitian berupa *original research* yang menyatakan bentuk-bentuk intervensi kepada pasien menunjukkan bahwa *home care* oleh apoteker memberikan hasil yang bermanfaat seperti peningkatan kepatuhan penggunaan obat, diet, aktivitas fisik serta perbaikan luaran klinis seperti tekanan darah untuk penyakit kronis^{19,20} hipertensi maupun Diabetes Melitus (DM) tipe 2.^{21,22} Hasil penelitian-penelitian tersebut memperlihatkan perlunya apoteker untuk melakukan kunjungan langsung ke rumah pasien.

Kunjungan apoteker sebagai salah satu bentuk intervensi multifaktorial yang memuat sebuah aktivitas supervisi telah terbukti dapat meningkatkan kepatuhan penggunaan obat.²³ Namun, bentuk pelayanan kunjungan apoteker ini masih jarang dilakukan oleh apoteker di Indonesia. Meskipun belum ada peraturan di Indonesia yang secara khusus mengatur tentang *home care*, berbagai peraturan dan kebijakan yang dalam bagiannya memuat *home care* telah menyebutkan bahwa lansia dan pasien yang mengalami penyakit kronis beserta penggunaan obat-obatnya merupakan prioritas dari sasaran pelayanan.²⁴⁻²⁷ Namun, kebutuhan supervisi terhadap obat untuk penyakit kronis lansia di rumahnya belum dapat terpenuhi.²⁸ Seiring dengan beragamnya penelitian yang mengkaji aktivitas supervisi sebagai bagian dari pelayanan kefarmasian yang dapat dilakukan dalam konteks *home care* dari berbagai negara,²⁹ apoteker di Indonesia perlu mengetahui rincian kegiatan tersebut agar dapat diterapkan sesuai dengan keterampilan klinis yang dimiliki.

Artikel *review* ini bertujuan membahas

aktivitas supervisi apoteker pada pelayanan kefarmasian untuk pasien lansia dalam konteks *home care* yang dapat mengungkapkan dan meningkatkan kepatuhan terapi. Aspek-aspek yang dibahas antara lain model intervensi, aktivitas supervisi pada pelayanan kefarmasian oleh apoteker, hasil/*outcome* beserta *tool* atau perangkatnya yang berpotensi meningkatkan kepatuhan.

Metode

Penulisan *review* ini disusun berdasarkan penelitian-penelitian yang terkait dengan dasar-dasar supervisi dalam aktivitas apoteker. Penelitian-penelitian tersebut diambil secara *purposive sampling* dari basis data *Pubmed*, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Penyakit yang dibahas meliputi hipertensi, DM tipe 2 dan penyakit-penyakit kronis yang lain seperti *Coronary Artery Disease (CAD)*, *Congestive Heart Failure (CHF)*, Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK), infark miokard, aritmia, stroke, hiperlipidemia, penyakit ginjal kronis, epilepsi, serta osteoarthritis. Supervisi yang dimaksud dalam artikel ini adalah supervisi terapi obat kepada pasien sesuai dengan konsep *pharmaceutical care*.

Kriteria inklusi disesuaikan dengan tujuan artikel *review* ini sehingga kriteria artikel penelitian yang ditinjau berupa laporan atau hasil penelitian yang menyatakan praktik-praktik inovatif melalui aktivitas supervisi sebagai bentuk intervensi apoteker kepada pasien lansia dalam konteks *home care*. Artikel hasil penelitian maupun laporan yang memuat intervensi kepada pasien tersebut dipilih dengan beberapa kriteria inklusi yang lain yaitu penerbitan artikel pada rentang tahun 2009–2018, penelitian melibatkan pelayanan kefarmasian oleh apoteker, dilaksanakan di rumah pasien/*home* atau di rumah perawatan/*care home* atau sebagai rangkaian dari pelayanan rumah sakit, klinik maupun apotek yang berkaitan dengan penggunaan obat di

rumah pasien, melibatkan pasien lansia yang mengalami penyakit kronis, dapat diakses teks lengkapnya dan berbahasa Inggris.

Hasil-hasil penelitian yang ingin dirinci merupakan contoh-contoh praktik apoteker dengan model pelayanan atau tipe intervensi dalam konteks *home care* serta dilakukan secara kolaboratif. Kolaborasi antara apoteker dengan tenaga kesehatan atau pihak lain yang memberikan pelayanan terkait dengan obat memunculkan inovasi-inovasi yang tercermin pada kegiatan supervisinya. Kolaborasi tersebut dapat diwujudkan dalam model tim ataupun tipe intervensi lainnya yang memungkinkan adanya hubungan timbal balik secara sinergis antara apoteker dengan pihak lain dan adanya komunikasi saat memberi pelayanan kepada pasien.

Kriteria eksklusi yang pertama adalah peran apoteker yang tidak jelas dalam tipe intervensi yang dilakukan. Kriteria eksklusi selanjutnya adalah artikel penelitian yang tidak menjelaskan dengan rinci tentang aspek kolaborasi antara apoteker dengan pihak lain yang memberikan pelayanan dalam supervisi penggunaan obat pasien, artikel penelitian dengan metode survei yang mengungkapkan aktivitas *home care* oleh apoteker, artikel penelitian dengan subjek pasien lansia yang diagnosis baru merupakan faktor risiko penyakit kronis, dan artikel penelitian dengan *setting* pelayanan kefarmasian meliputi dua tempat dalam satu penelitian, yaitu rumah pasien serta *nursing home*.

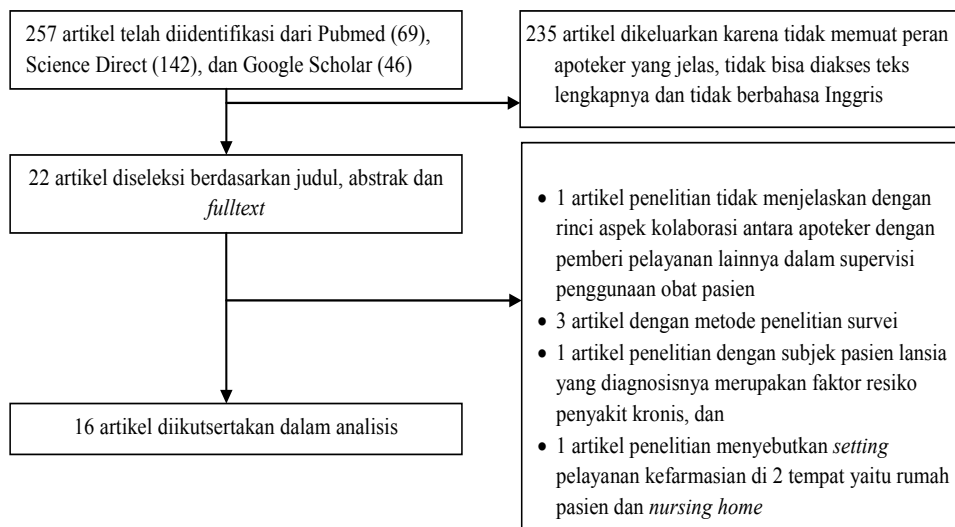
Kata kunci yang digunakan pada proses pencarian pustaka adalah *pharmacist*, *home care*, *intervention*, *elderly*, dan *supervision*. Kombinasi kata kunci yang diterapkan di *Pubmed* adalah dengan “pharmacists” AND “home care” [MeSH Terms] AND “elderly” [MeSH Terms]; di *Google Scholar* dengan “pharmacist” AND “home care intervention” AND “elderly” AND “supervision”; dan di *Science Direct* dengan “pharmacist” AND “home care”. Proses penelusuran pustaka awal

mengidentifikasi 257 artikel, tetapi sebanyak 235 artikel dikeluarkan karena tidak memuat peran apoteker yang jelas, tidak dapat diakses teks lengkapnya, dan tidak berbahasa Inggris. Proses seleksi ini menghasilkan 22 artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan setelah dilakukan skrining berdasarkan kriteria eksklusi berikutnya, diperoleh 16 artikel utama. Dokumen peraturan pemerintah dan artikel hasil penelitian lainnya merupakan literatur yang digunakan untuk mendukung penjelasan dalam pembahasan. Analisis yang dilakukan dalam artikel *review* ini dilakukan secara deskriptif. Rangkaian meta analisis yang juga menyertai sistematik *review* tidak memungkinkan untuk dilakukan disebabkan metode dan *outcome* yang sangat heterogen.

Hasil

Artikel *review* ini dirancang untuk dapat mengungkapkan aktivitas-aktivitas supervisi yang dilaksanakan oleh apoteker berdasarkan hasil-hasil studi yang telah dimuat dalam artikel terpilih. Langkah-langkah proses seleksi artikel pada *review* ini disajikan pada Gambar 1. Sebagaimana yang telah ditunjukkan pada Gambar 1, pencarian telah mengidentifikasi 257 artikel dengan sumber dan jumlah artikel

yaitu: *Pubmed* (69 artikel), *Science Direct* (142 artikel), dan *Google Scholar* (46 artikel). Pemilihan artikel hasil-hasil penelitian sesuai tujuan penulisan pada mulanya menghasilkan 22 artikel sesuai dengan kriteria inklusi. Enam artikel kemudian dikeluarkan dengan kriteria eksklusi yang ditetapkan. Rincian dari keenam artikel yang dikeluarkan yaitu 1 artikel penelitian tidak menjelaskan dengan rinci aspek kolaborasi antara apoteker dengan pemberi pelayanan lainnya dalam supervisi penggunaan obat pasien, 3 artikel dengan metode penelitian survei, 1 artikel penelitian dengan subjek pasien lansia yang diagnosis nya merupakan faktor risiko penyakit kronis, dan 1 artikel penelitian menyebutkan *setting* pelayanan kefarmasian di 2 tempat, yaitu rumah pasien dan *nursing home*. Berdasarkan seleksi tersebut, diperoleh total 16 artikel yang sesuai dengan tujuan penulisan. Artikel-artikel hasil penelitian tersebut kemudian ditinjau berdasarkan nama peneliti dan tahun publikasi, model atau tipe intervensi yang dapat mengungkapkan aspek inovasi dan kolaborasi, rincian aktivitas supervisi serta berbagai *outcome* yang ada. Secara rinci, aktivitas supervisi yang mendasari pelayanan kefarmasian dalam konteks *home care* oleh apoteker dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1 Diagram PRISMA dalam Pemilihan Artikel

Tabel 1 Aktivitas Supervisi oleh Apoteker

Peneliti, Tahun	Negara, Jumlah Pasien	Model /Tipe Intervensi	Aktivitas Supervisi	Outcome dan Nilai Statistiknya
Hogg, <i>et al.</i> (2009) ³⁰	Canada, 241	Pelayanan antisipatif dalam tim preventif	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Review</i> terhadap manajemen pengobatan 2. Identifikasi <i>Drug Related Problem</i> (DRP) 3. Penyelesaian <i>DRP</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Outcome</i> primer: Nilai kualitas pelayanan untuk manajemen penyakit kronis meningkat secara signifikan 9,2% ($p < 0,001$) terutama untuk manajemen terapi penyakit DM 2. <i>Outcome</i> sekunder: Kepatuhan meningkat secara signifikan sebesar 16,5% ($p < 0,001$) dengan adanya pelayanan preventif <ol style="list-style-type: none"> b. HbA1c kelompok intervensi mengalami penurunan sedangkan kelompok kontrol mengalami peningkatan, tetapi tidak bermakna secara statistik ($p = 0,19$) c. Tekanan darah kedua kelompok mengalami penurunan tetapi tidak berbeda signifikan ($p = 0,70$) d. Kualitas hidup kedua kelompok tidak berbeda signifikan berdasarkan kuesioner <i>Short Form/SF-36</i> (komponen fisik memiliki nilai $p = 0,18$; komponen mental memiliki nilai $p = 0,44$) dan <i>Health Related Quality of Life</i> (penilaian mandiri kesehatan yang buruk atau baik memiliki nilai $p = 0,98$; jumlah hari yang tidak sehat dalam 30 hari terakhir memiliki nilai $p = 0,39$) e. Aktivitas keseharian kedua kelompok tidak berbeda signifikan ($p = 0,50$) f. Kunjungan ke rumah sakit untuk rawat inap kedua kelompok tidak berbeda signifikan ($p = 0,48$) g. Kunjungan ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) kedua kelompok tidak berbeda signifikan ($p = 0,67$)
Setter, <i>et al.</i> (2009) ³¹	Amerika Serikat, 220	Intervensi apoteker dan perawat kepada pasien yang berada pada masa transisi sepulang dari rumah sakit ke rumah pasien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rekonsiliasi obat 2. Penilaian status kesehatan melalui wawancara di rumah 3. Dokumentasi ketidaksesuaian obat 4. Menyampaikan memo tentang ketidaksesuaian obat kepada perawat, dokter, pasien atau keluarganya 5. Memulai konsultasi dengan perawat untuk menyelesaikan masalah ketidaksesuaian obat 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Outcome</i> primer: Persentase ketidaksesuaian obat yang dapat diselesaikan pada kelompok intervensi mencapai 67,0%, sedangkan pada kelompok kontrol sebesar 54,6%. Rata-rata tingkat penyelesaian ketidaksesuaian obat pada kelompok intervensi ($0,7 \pm 0,4$) lebih tinggi dibanding kelompok kontrol ($0,6 \pm 0,4$) ($p < 0,001$) 2. <i>Outcome</i> sekunder pada kelompok kontrol lebih besar dibanding kelompok intervensi: <ol style="list-style-type: none"> a. Jumlah kunjungan dokter yang direncanakan ($3,5 \pm 2,7$ vs $2,9 \pm 1,5$) b. Kunjungan dokter karena kedaruratan ($0,4 \pm 1,0$ vs $0,2 \pm 0,6$) c. Berulangnya rawat inap ($1,1 \pm 4,2$ vs $0,4 \pm 1,2$)

Tabel 1 (Lanjutan) Aktivitas Supervisi oleh Apoteker

Peneliti, Tahun	Negara, Jumlah Pasien	Model /Tipe Intervensi	Aktivitas Supervisi	Outcome dan Nilai Statistikanya
Choe, <i>et al.</i> (2012) ³⁶	Amerika Serikat, 949	<i>Patient-Centered Medical Home</i> (PCMH)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rekonsiliasi obat 2. Inisiasi pengobatan 3. Penyesuaian dosis 4. Penilaian kepatuhan pasien 5. <i>Self-management</i> dan penetapan tujuan terapi 6. Edukasi tentang penyakit kronis dan obatnya 7. Beberapa penilaian fisik 8. Pemesanan untuk kelengkapan tes diagnostik dan alat kesehatan 9. Rujukan kepada tenaga kesehatan lainnya 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan obat pada setiap kunjungan terjadi pada 50% tempat pelayanan kesehatan, khususnya untuk pasien diabetes 2. Parameter klinik seperti penurunan HbA1c 0,9% untuk pasien dengan <i>baseline</i> HbA1c >7% dan penurunan HbA1c 1,8% untuk pasien dengan <i>baseline</i> HbA1c >9%
Elliot, <i>et al.</i> (2012) ⁴¹	Australia, 80	<i>Medication review</i> di rumah yang dipimpin oleh apoteker	<ol style="list-style-type: none"> 1. Melakukan penelusuran riwayat penggunaan obat 2. Melakukan <i>review</i> terhadap obat secara komprehensif 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporsi pasien yang menerima kunjungan apoteker ke rumah dalam 28 hari melalui metode intervensi (90,0%) lebih banyak dibandingkan yang melalui metode pelayanan biasa (17,5%) ($p < 0,0001$) 2. Jumlah masalah terkait obat yang teridentifikasi melalui intervensi kunjungan apoteker lebih banyak (164) dibandingkan dengan metode pelayanan biasa (21) 3. Semua pendapat pasien, dokter, dan klinisi tentang aktivitas apoteker menyatakan bahwa kegiatan tersebut sangat bermanfaat
Leendertse, <i>et al.</i> (2013) ³⁸	Belanda, 674	Intervensi pelayanan kefarmasian	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anamnesis/wawancara terhadap pasien yang meliputi riwayat pengobatan pasien 2. <i>Review</i> farmakoterapi yang meliputi identifikasi DRP dan manajemen DRP 	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Outcome</i> primer: Frekuensi kunjungan ke rumah sakit untuk rawat inap yang terkait dengan penggunaan obat pada kelompok intervensi sebanyak 6 (1,6%) atau lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 10 (3,2%) 2. <i>Outcome</i> sekunder semuanya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) yang meliputi: <ol style="list-style-type: none"> a. Mortalitas b. Kualitas hidup c. <i>Adverse Drug Events</i>

Tabel 1 (Lanjutan) Aktivitas Supervisi oleh Apoteker

Peneliti, Tahun	Negara, Jumlah Pasien	Model /Tipe Intervensi	Aktivitas Supervisi	Outcome dan Nilai Statistikanya
Olesen, <i>et al.</i> (2013) ³⁴	Denmark, 630	<i>Pharmaceutical care</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Memeriksa daftar obat yang mungkin menimbulkan efek samping 2. Memeriksa interaksi obat 3. Memeriksa cara pemberian obat 4. Mengupayakan penyederhanaan rejimen 5. Memberikan informasi obat 6. Menangani <i>leaflet</i> informasi obat 7. Memberikan motivasi untuk kepatuhan pasien 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kepatuhan penggunaan obat pada pasien yang memperoleh pelayanan (11%) dan pada kelompok kontrol (10%) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (<i>odds ratio</i> 1,14; 95% <i>confidence interval</i> 0,65–2,00) 2. Kunjungan ke rumah sakit untuk rawat inap juga tidak berbeda signifikan (30% vs 28%; <i>odds ratio</i> 1,14; 95% <i>confidence interval</i> 0,78–1,67). 3. Mortalitas juga tidak berbeda signifikan (7,5% vs 5%; <i>Hazard ratio</i> 1,14; 95% <i>confidence interval</i> 0,71–2,82)
Basheti, <i>et al.</i> (2013) ³⁹	Jordania, 167	<i>Pelayanan medication review</i> di rumah	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identifikasi DRP 2. Wawancara tentang manfaat <i>pelayanan medication review</i> di rumah 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prevalensi DRP yang teridentifikasi 7,4±2,8 per pasien. Secara keseluruhan, ada 7 kelompok DRP dengan rincian: 34,7% pasien mendapatkan obat yang tidak perlu; 68,3% kondisi yang tidak diterapi dan 74,9% mendapatkan terapi obat yang tidak efektif; 50,3% mendapatkan dosis yang tidak tepat; 24% mengalami efek samping obat; 10,2% mengalami interaksi obat dan 46,1% mengalami masalah ketidakpatuhan dalam penggunaan obat 2. Keterkaitan antara DRP dengan penyakit maupun antara DRP dengan jumlah obat, keduanya memiliki korelasi yang signifikan, yaitu ($r=0,311$, $p=0,003$) dan ($r=0,443$, $p<0,001$) masing-masing 3. Pasien dapat menerima terhadap <i>pelayanan medication review</i> di rumah dengan baik
Collier dan Baker (2013) ³²	Amerika Serikat, 85	Pelayanan apoteker di klinik rawat rawat jalan diabetes khusus untuk veteran	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penerapan standar protokol dan prosedur terapi insulin 2. Penyesuaian dosis antidiabetes oral dan insulin berdasarkan data pemantauan gula darah mandiri 3. <i>Monitoring</i> HbA1c 4. Edukasi untuk mencegah hipoglikemia 	HbA1c turun secara signifikan lebih dari 1% (dari 9,12%±1,41% menjadi 7,94%±1,18%) dalam kurun waktu 3 bulan. Penurunan juga terjadi secara signifikan setelah 6 bulan. Uji t berpasangan juga menunjukkan penurunan HbA1c yang signifikan selama 3 bulan dan 6 bulan.

Tabel 1 (Lanjutan) Aktivitas Supervisi oleh Apoteker

Peneliti, Tahun	Negara, Jumlah Pasien	Model /Tipe Intervensi	Aktivitas Supervisi	Outcome dan Nilai Statistikanya
Rojas-Fernandez, <i>et al.</i> (2014) ³	Canada, 24	Pendekatan farmakoterapi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penilaian kesesuaian pengobatan berdasarkan risiko kelemahan pasien 2. Penilaian obat yang dapat merusak fungsi kognisi 3. Penilaian kepatuhan dan keterampilan dalam mengatur obat 4. Pengendalian faktor risiko vaskular 5. Edukasi terkait dengan pengobatan, penyakit, transisi perawatan 	DRP yang teridentifikasi meliputi kondisi yang tidak diterapi (2,9%), dosis suboptimal (18%), efek samping obat aktual/potensial (15%) dan masalah kepatuhan (14%) serta penggunaan obat tanpa indikasi (11%). Kontribusi apoteker berupa 88 rekomendasi yang meliputi penghentian pengobatan (20%), memulai pengobatan baru (19%), perubahan dosis (14%) dan perubahan ke obat lain (10%), edukasi pasien atau <i>caregiver</i> (8%) dan dapat meningkatkan kepatuhan (10%)
Leiva, <i>et al.</i> (2014) ²³	Spanyol, 230	Intervensi multifaktor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wawancara untuk memberikan motivasi 2. Sistem pengingat dengan kotak obat 3. Dukungan keluarga 4. Pengukuran tekanan darah dan formulir untuk mengingat obat antihipertensi 5. Penyederhanaan regimen terapi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pencapaian tekanan darah sistolik kelompok intervensi (151,3 mmHg) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol (153,7 mmHg) 2. Pencapaian tekanan darah diastolik kelompok intervensi (83,4 mmHg) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol (83,6 mmHg). 3. Persentase pasien yang tekanan darahnya terkontrol pada kelompok intervensi (15,8%) lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (9,2%)
Porter, <i>et al.</i> (2014) ³⁵	Amerika Serikat, 60	Penggunaan kotak obat untuk mengatur obat antihipertensi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verifikasi obat berdasarkan rekam medik 2. Edukasi dan <i>training</i> kepada pasien atau <i>caregiver</i> untuk mengisi kotak obat 	Tekanan darah sistolik tidak berbeda signifikan, tetapi semua pasien memiliki tingkat kepatuhan lebih dari atau sama dengan 80% terhadap penggunaan obat antihipertensi
Andreassen, <i>et al.</i> (2016) ⁴²	Inggris, 826	Penilaian keamanan penggunaan obat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penilaian terhadap obat yang tidak sesuai 2. Penghentian penggunaan obat yang tidak sesuai 	Penggunaan obat yang tidak sesuai pada pasien DM dialami oleh lebih dari 90 persen lansia dan masing-masing pasien mengalami setidaknya 1 penggunaan obat yang berpotensi tidak tepat. Peran apoteker dicapai dengan mengurangi kejadian polifarmasi dan efek samping obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan terapi

Tabel 1 (Lanjutan) Aktivitas Supervisi oleh Apoteker

Peneliti, Tahun	Negara, Jumlah Pasien	Model /Tipe Intervensi	Aktivitas Supervisi	Outcome dan Nilai Statistiknya
Cheen, <i>et al.</i> (2016) ⁴⁰	Singapura, 499	Pelayanan <i>medication review</i> di rumah	<ol style="list-style-type: none"> Melakukan <i>review</i> terhadap obat secara komprehensif Manajemen penyakit Konseling obat Manajemen DRP Koordinasi pelayanan dengan dokter 	<ol style="list-style-type: none"> <i>Outcome</i> primer: Kunjungan ke rumah sakit untuk rawat inap dalam kurun waktu 6 bulan setelah pelayanan di rumah mengalami penurunan sebanyak 26% pada kelompok pasien yang mendapatkan <i>medication review</i> berbasis <i>home care</i> <i>Outcome</i> sekunder: <ol style="list-style-type: none"> Kunjungan ke instalasi gawat darurat berkurang sebanyak 20% Kunjungan rawat jalan meningkat sebanyak 16% Mortalitas terjadi hanya pada kelompok intervensi
Elliot, <i>et al.</i> (2017) ³⁷	Australia, 84	<i>Medication review</i> di rumah yang dipimpin oleh apoteker	<ol style="list-style-type: none"> Melakukan <i>review</i> terhadap obat secara komprehensif Rekonsiliasi obat Koordinasi pelayanan dengan <i>geriatrician</i> Memberikan laporan kepada dokter dan apoteker di apotek yang melayani obat pasien 	<ol style="list-style-type: none"> Pasien yang mendapatkan <i>medication review</i> dari apoteker mencapai 85% dari total 95 pasien. Delapan puluh dua pasien memerlukan <i>home visit</i> Kejadian DRP berupa obat yang tidak tepat dialami oleh 22% pasien. Empat puluh dua persen pasien mengalami terapi dengan rejimen yang kompleks sehingga dirujuk oleh perawat kepada apoteker Opini dari pasien, dokter dan klinisi terhadap pelayanan <i>medication review</i> yang dilakukan oleh apoteker berupa persetujuan atas adanya <i>home visit</i> yang dilakukan oleh apoteker
Walus dan Woloschuk (2017) ¹⁰	Canada, 184	Program percontohan pelayanan <i>home care</i> berbasis komunitas	<ol style="list-style-type: none"> Melakukan <i>review</i> terhadap obat Memberikan edukasi 	<ol style="list-style-type: none"> Jumlah DRP yang teridentifikasi dan yang terselesaikan sebanyak 271 Penerimaan staf <i>home care</i> terhadap rekomendasi apoteker mencapai 90,2% Indikator kinerja farmasi klinik mencapai 15 <i>Clinical Pharmacy Key Performance Indicators</i> (CPKPIs)
Biswas, <i>et al.</i> (2018) ³³	India, 75	Intervensi farmakoterapi berbasis komunitas	<ol style="list-style-type: none"> Konseling Monitoring Penjadwalan obat Edukasi 	<ol style="list-style-type: none"> Pengetahuan pasien tentang obat terungkap sangat terbatas Tingkat kepatuhan pasien yang mendapatkan supervisi berbeda signifikan bila dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan supervisi ($p < 0,0001$)

Pembahasan

Berbagai upaya yang dilakukan apoteker dalam tim untuk mengungkapkan dan meningkatkan kepatuhan menghasilkan berbagai *outcome*, baik yang hasilnya berbeda signifikan maupun yang tidak berbeda signifikan. Empat studi memberikan penegasan bahwa peningkatan kepatuhan pasien yang signifikan diperoleh akibat dari upaya apoteker bersama dengan tim kesehatan untuk kelompok pasien yang diberikan intervensi dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan intervensi.³⁰⁻³³ Tiga studi yang lainnya menegaskan bahwa peningkatan kepatuhan yang diperoleh tidak signifikan.^{23,34,35} Delapan studi membahas upaya-upaya mengungkapkan ketidakpatuhan sebagai DRP. Apoteker selanjutnya berusaha mengatasi ketidakpatuhan tersebut sebagai bagian dari pelayanan *home care*.^{3,10,36-41} Satu studi berfokus pada kepatuhan dalam rangka menjalani penghentian pengobatan yang tidak sesuai pada lansia sehingga dapat mengurangi efek samping.⁴² Seluruh hasil studi tersebut dapat dilihat sebagai upaya-upaya yang dilakukan untuk mengungkapkan dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Artikel *review* tentang supervisi ini dapat digunakan sebagai acuan karena berisi contoh model pelayanan kefarmasian oleh apoteker yang hendak menerapkan *home care* dalam aktivitas pelayanannya. Secara garis besar, semua model *home care* dari total 16 artikel yang ditinjau merupakan pelayanan berbasis komunitas.^{3,10,23,30-42} Pada Tabel 1, ditunjukkan berbagai istilah model telah digunakan untuk menamai tipe intervensi *home care* berdasarkan sifat kolaboratif dan *setting* pelayanan serta teknik yang digunakan oleh apoteker untuk dapat berperan di dalamnya. Beberapa istilah yang terkait dengan model *home care* telah ditemukan dalam *review* ini seperti pelayanan antisipatif dalam tim preventif,³⁰ intervensi pada masa transisi sepulang dari rumah sakit ke rumah pasien,³¹ supervisi dengan *setting*

di instalasi rawat jalan rumah sakit veteran,³² serta intervensi farmakoterapi berbasis komunitas.¹⁰ Beberapa istilah model lainnya yang digunakan antara lain *Patient Centered Medical Home* (PCMH),³⁶ *home medication review*,^{37,39-41} *pharmaceutical care*,^{3,33,34,38} intervensi multifaktor,²³ sampai dengan istilah yang paling spesifik seperti intervensi penggunaan kotak obat³⁵ dan penilaian keamanan penggunaan obat.⁴² Pengenalan terhadap model-model ini bermanfaat untuk merancang pelayanan kefarmasian *home care* yang diperlukan oleh apoteker.

Model *home care* oleh apoteker di berbagai negara sebagaimana yang diulas pada Tabel 1 mengintegrasikan dan merangkai pelayanan dari rumah sakit atau apotek, sampai ke rumah pasien. Setelah pasien sampai di rumahnya, aktivitas apoteker dalam melakukan supervisi dapat dilanjutkan dengan melalui *home visit* atau menggunakan media komunikasi lainnya dengan melihat basis data di tempat awal pelayanannya yang merupakan tempat praktik apoteker semula. Aktivitas seperti *medication review* yang meliputi rekonsiliasi obat, penelusuran riwayat penggunaan obat maupun identifikasi DRP juga dapat dilakukan melalui telepon, atau bahkan dengan melihat dokumen rekam medis dan resep.^{16,43} Proses supervisi dengan melihat kedua dokumen tersebut beserta lanjutannya dalam konteks rangkaian pelayanan *home care* sesuai dengan konsep *medication surveillance* yang meliputi pengecekan resep untuk menghindari interaksi obat maupun duplikasi obat, kontraindikasi, pengecekan terhadap kepatuhan dan pengecekan terhadap permasalahan yang terkait dengan dosis.^{9,44} Oleh karena itu, rangkaian pelayanan tersebut merupakan sistem yang berkelanjutan dengan adanya pengumpulan data secara sistematis, analisis dan interpretasi data beserta tindak lanjutnya.

Peningkatan kepatuhan dapat dicapai dengan salah satu model *home care* yang telah

diterapkan dalam pelayanan kefarmasian. Pelayanan bersifat preventif dan antisipatif di level primer dengan keberadaan apoteker yang memberikan *home care* bersama dengan tim tenaga kesehatan dapat meningkatkan kepatuhan terapi, terutama untuk pasien DM. Apoteker berinovasi dengan menjadi konsultan bagi perawat yang sama-sama melaksanakan supervisi ketika melaksanakan *home care*. Dengan demikian, *home care* menjadi wahana penghantaran pelayanan secara eksklusif agar apoteker dapat memberikan manajemen DRP kepada pasien.³⁰

Apoteker di Belanda dapat mengidentifikasi DRP rata-rata mencapai 2,8 per pasien melalui model *medication surveillance*. Namun, apabila identifikasi DRP dilakukan di rumah pasien, apoteker dapat melihat kenyataan yang lebih banyak melalui penggunaan obat secara langsung untuk menjamin penyelesaian DRP tersebut. *Clinical pharmacist* yang melakukan kunjungan ke rumah pasien di Jordania dapat mengidentifikasi rata-rata DRP per pasien mencapai $7,4 \pm 2,8$ dan apoteker di Singapura mengidentifikasi $4,9 \pm 3,4$.^{39,40} Berdasarkan hasil tersebut, kunjungan ke rumah menunjukkan hasil rata-rata identifikasi DRP lebih banyak.

Penelitian di Jordania dapat menjadi salah satu contoh yang menjelaskan kemampuan *home visit* untuk mengungkapkan kepatuhan pasien ketika diteliti secara independen. Penelitian ini dirancang oleh 3 peneliti yang merupakan *clinical pharmacist* dan melibatkan 170 orang mahasiswa yang sedang menjalani magang di apotek. Pelayanan yang biasa secara umum (*usual care*) kepada pasien diberikan oleh apoteker penanggungjawab apotek tempat magang mahasiswa. Oleh karena itu, apoteker yang ada di apotek bukanlah *clinical pharmacist* yang menjadi peneliti dan apotek yang digunakan sebagai tempat magang tidak memiliki hubungan khusus dengan *clinical pharmacist* yang menjadi peneliti. Peneliti memberikan penjelasan kepada apoteker penanggungjawab apotek mengenai program

ini dan apoteker memberikan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*. Lalu mahasiswa magang diberikan pelatihan sebelum terjun langsung dalam pengambilan data *medication review* sebagai bagian dari pelayanan *home care* di rumah pasien. Ketiga peneliti yang merupakan *clinical pharmacist* selanjutnya memberikan tindak lanjut pelayanan *home care* kepada pasien berdasarkan analisis data yang diperoleh. Berdasarkan penelitian tersebut, DRP yang teridentifikasi di rumah pasien mencapai 658 kejadian dan dikelompokkan menjadi 7 DRP. Ketujuh DRP tersebut adalah terapi obat yang tidak perlu, kondisi yang tidak diterapi, terapi yang tidak efektif, dosis yang tidak sesuai, efek samping obat, interaksi obat, dan ketidakpatuhan terhadap terapi obat. Ketidakpatuhan terhadap terapi obat yang terungkap secara keseluruhan mencapai 46,1% dan rata-rata ketidakpatuhan terhadap terapi farmakologi per pasien mencapai $1,5 \pm 0,50$ dengan kejadian terbanyak pada obat DM dan hipertensi.³⁹

Contoh lain yang menjelaskan aktivitas supervisi apoteker untuk mengungkapkan ketidakpatuhan sebagai DRP yaitu penelitian yang dilakukan di Singapura. Penelitian ini merupakan evaluasi terhadap program pelayanan transisi untuk pasien yang baru keluar dari rumah sakit dan memiliki resiko tinggi untuk kembali masuk ke rumah sakit. Ketidakpatuhan terhadap obat sering terjadi pada kelompok pasien yang mendapatkan *medication review* berbasis *home visit* oleh apoteker. Apoteker berhasil mengungkap rata-rata 5 DRP per pasien dengan kategori yang paling sering adalah ketidakpatuhan (38,6%). Apoteker harus berusaha lebih keras untuk mengatasi masalah ketidakpatuhan pada lansia. Ketika berkunjung ke rumah, apoteker menyelesaikan DRP dan memberi konseling. Oleh karena itu, hambatan-hambatan yang sering terjadi pada masalah ketidakpatuhan dapat teridentifikasi dan kemudian diatasi

secara bersama-sama oleh apoteker dan dokter. Komunikasi dengan dokter dijalin melalui surat tertulis dan melalui telepon.⁴⁰

Home care yang diberikan untuk pasien dengan risiko tinggi ditujukan kepada pasien yang rentan mengalami masuk rumah sakit terkait dengan penggunaan obat, berusia 65 tahun atau lebih, mendapatkan 5 obat atau lebih untuk terapi penyakit kronis, memiliki satu obat yang selalu diulang dan pasien yang tidak patuh.³⁸ Hal ini menunjukkan bahwa lansia mempunyai masalah yang kompleks sehingga perlu pendekatan pada perilaku. Apoteker memerlukan kesadaran yang tinggi akan pentingnya motivasi terhadap kepatuhan dengan cara memberikan motivasi ketika mengunjungi pasien di rumah.³⁴ Apoteker juga dapat menggunakan teknik *motivational interview* dengan berdasarkan teori *health belief model* untuk menggali ketidakpatuhan. Penggalan terhadap kebutuhan pasien secara komprehensif bersama tim tenaga kesehatan lainnya terbukti dapat mengatasi DRP dan meningkatkan kepatuhan.³⁷ Kerjasama yang

baik ditunjukkan dengan adanya perawat merujuk pasien yang kurang patuh kepada apoteker sehingga dapat diberi edukasi untuk meningkatkan kepatuhan.¹⁰ Pasien lansia juga memerlukan komunikasi yang lancar dengan apoteker maupun tenaga kesehatan lainnya. Selain itu, pelayanan yang berkesinambungan juga memiliki pengaruh yang positif terhadap kualitas kesehatan lansia.³³

Aktivitas supervisi muncul sebagai elemen pelayanan kefarmasian *home care* yang bisa dilaksanakan di rumah sakit, *primary care* maupun apotek. Bentuk aktivitas supervisi yang banyak disebutkan di dalam artikel-artikel tersebut yakni rekonsiliasi obat,^{31,36,37} identifikasi dan manajemen DRP,^{3,10,30,34,37-42} *monitoring* parameter-parameter klinis,^{23,32} penyesuaian rejimen dan dosis terapi,^{23,32-34,36} edukasi,^{3,10,23,32-36,40} serta koordinasi antara apoteker bersama pihak lainnya.^{23,31,36,37,40} Pengelompokan aktivitas supervisi dapat beragam sesuai tujuannya, dan perangkat atau *tools* yang diperlukan juga berbeda-beda seperti yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Aktivitas Supervisi beserta Perangkat dan Strategi untuk Mendorong Kepatuhan

Tujuan	Intervensi	Aktivitas Supervisi	Perangkat dan strategi
Penilaian kepatuhan	<i>Medication review</i>	1. Rekonsiliasi obat ³¹⁻³³ 2. Identifikasi dan manajemen <i>Drug Related Problems</i> (DRP), termasuk di dalamnya adalah evaluasi yang cermat terhadap efek samping yang dirasakan dan interaksi obat ^{3,10,30,33-36,39-41} 3. <i>Monitoring</i> tekanan darah, gula darah dan HbA1c ^{23,37}	1. Formulir rekonsiliasi 2. <i>Pill count</i> (observasi langsung) 3. Kuesioner kepatuhan (<i>Morisky Medication Adherence Scale/ MMAS</i>) 4. Rekam medik elektronik
Meningkatkan kepatuhan	1. Evaluasi terhadap kesesuaian pengobatan 2. Edukasi 3. Kolaborasi pelayanan	Penyesuaian rejimen dan dosis terapi ^{23,32,35,37,42} 1. Edukasi tentang obat ^{3,10,32,35,37,38,42} 2. Edukasi tentang penyakit ^{3,32,37} Diskusi terkait obat dan koordinasi pelayanan dengan dokter, perawat, dan keluarga ^{23,31-33,40}	1. Formulir ketidaksesuaian obat 2. Memo kepada perawat 1. Kuesioner tingkat pengetahuan 2. Berbagai media edukasi dan alat pengingat seperti penggunaan <i>leaflet</i> , kalender pengingat, <i>dos set</i> , kemasan <i>blister</i> , dan <i>alarm clock</i> Formulir rujukan pelayanan

Pemahaman yang baru terhadap aktivitas supervisi akan menumbuhkan kesadaran apoteker terhadap perlunya menerapkan *home care* untuk lansia dan pasien yang mengalami penyakit kronis. Penerapan aktivitas supervisi secara inovatif dalam konteks *home care* dapat meningkatkan kepatuhan^{3,10,23,30-42} pasien lansia terhadap penggunaan obat untuk penyakit kronis dan dapat meningkatkan *outcome* terapi. Beberapa aktivitas supervisi apoteker di *lower-middle-income economies country* seperti India³³ dan *upper-middle economies country* seperti Jordania³⁹ dapat memberikan gambaran pelaksanaan praktik yang esensial kepada apoteker di Indonesia. Negara-negara lain yang termasuk ke dalam *high-income economies* seperti Canada,^{3,10,30} Spanyol,²³ Amerika Serikat,^{31,32,35,36} Inggris,⁴² Australia,^{37,41} Belanda,³⁸ Denmark³⁴ dan Singapura⁴⁰ juga menjadi contoh ideal yang tidak kalah pentingnya untuk memperkaya wawasan apoteker di Indonesia terhadap pelayanan kefarmasian di negara maju.

Keterbatasan yang terdapat pada *review* ini adalah *review* ini sebagian besar meninjau aktivitas apoteker di negara-negara maju dan hanya sedikit mengungkapkan contoh aktivitas apoteker di negara berkembang. Oleh karena itu, perlu strategi dan pendekatan inovatif apabila hendak diterapkan di negara berkembang seperti Indonesia. Penerapan aktivitas supervisi yang diulas dalam *review* ini juga perlu memperhatikan perangkat-perangkat yang hendak digunakan agar dapat diintegrasikan dalam pelaksanaan panduan *home pharmacy care* yang ada di Indonesia. Perangkat yang dimaksud adalah beberapa formulir atau strategi yang dapat digunakan secara teknis dalam pelaksanaan supervisi seperti kuesioner untuk mengukur tingkat kepatuhan maupun berbagai media edukasi tentang penyakit dan pengobatan.^{3,10,32-36,40} Kuesioner yang spesifik bagi masyarakat Indonesia perlu dikembangkan beserta perangkat-perangkat lain. Penggunaan media

edukasi dan komunikasi perlu disesuaikan dengan kebutuhan pasien agar lebih sesuai diterapkan oleh apoteker.

Simpulan

Supervisi penggunaan obat oleh apoteker kepada pasien lansia yang mengalami penyakit kronis terbukti dapat meningkatkan kepatuhan apabila dilaksanakan secara inovatif dalam konteks *home care*. Model pelayanan di level primer yang bersifat preventif dan berbasis komunitas seperti pelayanan di klinik atau rawat jalan memberikan kesempatan kepada apoteker untuk mengembangkan edukasi kepada pasien dan melakukan kolaborasi dengan tenaga kesehatan yang lainnya dalam rangka meningkatkan kepatuhan. Apoteker dapat melakukan rekonsiliasi obat, identifikasi dan manajemen DRP, *monitoring* beberapa parameter klinis, penyesuaian rejimen dan dosis terapi, edukasi serta koordinasi pelayanan dengan tenaga kesehatan lainnya. Supervisi terapi obat dalam *home care* terbukti mampu mengungkap lebih banyak jumlah DRP rata-rata per pasien dan angka ketidakpatuhan sekaligus memberikan solusinya. Kepatuhan dapat ditingkatkan dengan melakukan upaya-upaya inovatif seperti membuat formulir rekonsiliasi obat, melakukan observasi langsung dalam rangka memantau kepatuhan, mendesain kuesioner kepatuhan, memulai penggunaan rekam medik elektronik, membuat formulir ketidaksesuaian obat, membuat memo untuk diberikan ke perawat, mendesain kuesioner tingkat pengetahuan, membuat formulir tentang rujukan pelayanan dari apoteker dan membuat berbagai media edukasi yang memiliki potensi untuk meningkatkan kepatuhan terapi pada penyakit kronis.

Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Supper I, Catala O, Lustman M, Chemla C, Bourgueil Y, Letrilliart L. Interprofessional collaboration in primary health care: A review of facilitators and barriers perceived by involved actors. *J Public Health*. 2015;37(4):716–27. doi: 10.1093/pubmed/dfu102
2. Onda M, Imai H, Kataoka Y, Takamatsu M, Tanaka M, Tanaka H, et al. A preliminary study about the relationship between workload and the outcomes of community pharmacists' home visiting service. *Jpn J Soc Pharm*. 2013;32(2):2–7. doi: 10.14925/32.2
3. Rojas-Fernandez CH, Patel T, Lee L. An interdisciplinary memory clinic: A novel practice setting for pharmacists in primary care. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):785–95. doi: 10.1177/1060028014526857
4. Nigro SC, Garwood CL, Berlie H, Irons B, Longyhore D, McFarland MS, et al. Clinical pharmacists as key members of the patient-centered medical home: An opinion statement of the ambulatory care practice and research network of the American college of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(1):96–108. doi: 10.1002/phar.1357
5. Ong KY, Cheen MHH, Chng JSG, Chen LL, Ng SM, Lim SH, et al. Effectiveness of a multidisciplinary home-based medication review program in reducing healthcare utilization among older adult Singaporeans: Home-based medication reviews for the elderly. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(2):302–7. doi: 10.1111/ggi.12706
6. Tunpichart S, Sakulbumrungsil R, Somrongthong R, Hongsamoot D. Chronic care model for diabetics by pharmacist home health in Bangkok Metropolitan: A community based study. *Int J Medicine Med Sci*. 2012;4(4):90–6. doi: 10.5897/IJMMMS12.009
7. Boult C, Green AF, Boult LB, Pacala JT, Snyder C, Leff B. Successful models of comprehensive care for older adults with chronic conditions: Evidence for the institute of medicine's "retooling for an aging America" report: [see editorial comments by Dr. David B. Reuben]. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2328–37. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02571.x
8. Fredericksen RJ, Gibbons L, Brown S, Edwards TC, Yang FM, Fitzsimmons E, et al. Medication understanding among patients living with multiple chronic conditions: Implications for patient-reported measures of adherence. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(6):540–4. doi: 10.1016/j.sapharm.2017.06.009
9. Hassali MA, Al-Tamimi S, Hashmi F, Al-Tamimi SK. Defining clinical pharmacy: A new paradigm. *Pharm J*. 2016 [Accessed on 31 December 2018]. Available from: <http://www.pharmaceutical-journal.com/opinion/comment/defining-clinical-pharmacy-a-new-paradigm/20201798.article>
10. Walus AN, Woloschuk DM. Impact of pharmacists in a community-based home care service: A pilot program. *Can J Hosp Pharm*. 2017;70(6):435–42. doi: 10.4212/cjhp.v70i6.1718
11. Boles N, Gowac A. The role of the pharmacist in home healthcare. *Home Healthc Now*. 2017;35(1):55–6. doi: 10.1097/NHH.0000000000000437
12. Markle-Reid M, Browne G, Gafni A, Roberts J, Weir R, Thabane L, et al. The effects and costs of a multifactorial and interdisciplinary team approach to falls

- prevention for older home care clients 'at risk' for falling: A randomized controlled trial. *Can J Aging*. 2010;29(01):139–61. doi: 10.1017/S0714980809990377
13. Chen JH, Ou HT, Lin TC, Lai ECC, Yang Kao YH. Pharmaceutical care of elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):88–95. doi: 10.1007/s11096-015-0210-4
 14. Sadeghi K, Mohammadi M, Najmeddin F, Mashayekhi M, Mojtahedzadeh M, Javadi M, et al. Pharmacist-led medication review: Supports for new role of pharmacists. *J Pharm Care*. 2013;1(4):153–60.
 15. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: Evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(3):549–57. doi: 10.1007/s11096-011-9506-1
 16. Milos V, Rekman E, Bondesson Å, Eriksson T, Jakobsson U, Westerlund T, et al. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: A randomised controlled study. *Drugs Aging*. 2013;30(4):235–46. doi: 10.1007/s40266-013-0057-0
 17. Azevedo M da GB de, Pedrosa RS, Aoqui CM, Martins RR, Nagashima Junior T. Effectiveness of home pharmaceutical interventions in metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Braz J Pharm Sci*. 2017;53(2):e16089. doi: 10.1590/s2175-97902017000216089
 18. Wouters H, Scheper J, Koning H, Brouwer C, Twisk JW, van der Meer H, et al. Discontinuing inappropriate medication use in nursing home residents: A cluster randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):609–17. doi: 10.7326/M16-2729
 19. Utamingrum W, Pranitasari R, Kusuma AM. Pengaruh home care apoteker terhadap kepatuhan pasien hipertensi. *Indones J Clin Pharm*. 2017;6(4):240–6. doi: 10.15416/ijcp2017.6.4.240
 20. Larasanty LPF, Meilinyanti NML, Susanti NMP, Wirasuta IMAG. Pengaruh pelayanan kefarmasian residensial terhadap ketaatan dan luaran klinis pasien hipertensi. *Indones J Clin Pharm*. 2015;4(3):162–74. doi: 10.15416/ijcp.2015.4.3.162
 21. Iewari NPWP, Wirasuta IMAG, Susanti NMP. Akseptabilitas pelayanan residensial kefarmasian pada pasien diabetes melitus tipe II tanpa komplikasi. *J Farm Udayana*. 2013;2(2):1–5.
 22. Suryani NM, Wirasuta IMAG, Susanti NMP. Pengaruh konseling obat dalam home care terhadap kepatuhan pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi. *Jurnal Farmasi Udayana*. 2013;2(3):6–12.
 23. Leiva A, Moreno L, Duro RE, Serra F, Dagosto P, Iglesias AA, et al. Efficacy of a brief multifactorial adherence-based intervention in reducing blood pressure: A randomized clinical trial. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1683–90. doi: 10.2147/PPA.S66927
 24. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
 25. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
 26. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.

27. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2015 Tentang Penyelenggaraan Pelayanan Kesehatan Lanjut Usia di Pusat Kesehatan Masyarakat. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
28. Reidt S, Morgan J, Larson T, Blade MA. The role of a pharmacist on the home care team: A collaborative model between a college of pharmacy and a visiting nurse agency. *Home Healthc Nurse*. 2013;31(2):80–7. doi: 10.1097/NHH.0b013e3182778f5f
29. Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(2):150–62. doi: 10.1093/ageing/afq161
30. Hogg W, Lemelin J, Dahrouge S, Liddy C, Armstrong CD, Legault F, et al. Randomized controlled trial of anticipatory and preventive multidisciplinary team care. *Can Fam Physician*. 2009;55(12):e76–85.
31. Setter SM, Corbett CF, Neumiller JJ, Gates BJ, Sclar DA, Sonnett TE. Effectiveness of a pharmacist-nurse intervention on resolving medication discrepancies for patients transitioning from hospital to home health care. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(22):2027–31. doi: 10.2146/ajhp080582
32. Collier IA, Baker DM. Implementation of a pharmacist-supervised outpatient diabetes treatment clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(1):27–36. doi: 10.2146/ajhp130200
33. Biswas A, Sinha N, Ray K, Tripathi SK. A study on drug use and medication management perspectives among elderly and the impact of professional oversight. *J Clin Diagn Res*. 2018;12(5):FC01–07. doi: 10.7860/JCDR/2018/32786.11518
34. Olesen C, Harbig P, Buus KM, Barat I, Damsgaard EM. Impact of pharmaceutical care on adherence, hospitalisations and mortality in elderly patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):163–71. doi: 10.1007/s11096-013-9898-1
35. Porter AK, Taylor SR, Yabut AH, Al-Achi A. Impact of a pill box clinic to improve systolic blood pressure in veterans with uncontrolled hypertension taking 3 or more antihypertensive medications. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(9):905–11. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.9.905
36. Choe HM, Farris KB, Stevenson JG, Townsend K, Diez HL, Remington TL, et al. Patient-centered medical home: Developing, expanding, and sustaining a role for pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(12):1063–71. doi: 10.2146/ajhp110470
37. Elliott RA, Lee CY, Beanland C, Goeman DP, Petrie N, Petrie B, et al. Development of a clinical pharmacy model within an Australian home nursing service using co-creation and participatory action research: the Vi siting Pharmacist (ViP) study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e018722. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018722
38. Leendertse AJ, de Koning GHP, Goudswaard AN, Belitser SV, Verhoef M, de Gier HJ, et al. Preventing hospital admissions by reviewing medication (PHARM) in primary care: An open controlled study in an elderly population. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):379–87. doi: 10.1111/jcpt.12069
39. Basheti IA, Qunaibi EA, Bulatova NR, Samara S, AbuRuz S. Treatment related problems for outpatients with chronic diseases in Jordan: The value of home medication reviews. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):92–100. doi: 10.1007/s11096-012-9713-4
40. Cheen MHH, Goon CP, Ong WC, Lim PS, Wan CN, Leong MY, et al. Evaluation of a care transition program with pharmacist-provided home-based medication review

- for elderly Singaporeans at high risk of readmissions. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(2):200–5. doi: 10.1093/intqhc/mzw150
41. Elliott RA, Martinac G, Campbell S, Thorn J, Woodward MC. Pharmacist-led medication review to identify medication-related problems in older people referred to an aged care assessment team. *Drugs Aging*. 2012;29(7):593–605. doi: 10.1007/BF03262276
42. Andreassen LM, Kjome RLS, Sølvi UØ, Houghton J, Desborough JA. The potential for deprescribing in care home residents with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):977–84. doi: 10.1007/s11096-016-0323-4
43. Kilcup M, Schultz D, Carlson J, Wilson B. Postdischarge pharmacist medication reconciliation: Impact on readmission rates and financial savings. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53(1):78–84. doi: 10.1331/JAPhA.2013.11250
44. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management services*. 3rd edition. United States: McGraw-Hill; 2012.

Potensi Vaksin Antibodi Anti-PfRH5 Berbasis Nanopartikel Liposom sebagai Modalitas Preventif Mutakhir pada *Plasmodium falciparum* Malaria

Agung Bagus S. Satyarsa, Feliani Sanjaya, Ni Made Gitari

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

Abstrak

Plasmodium falciparum malaria adalah salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit protozoa *Plasmodium falciparum* dengan morbiditas dan mortalitas terbesar kasus malaria pada manusia. Upaya pencegahan dan penanganan *Plasmodium falciparum malaria* saat ini masih mendapat hambatan yaitu adanya resistensi terhadap insektisida dan obat anti-malaria. Untuk itu, perlu adanya metode pencegahan parasit yang bersifat lebih spesifik. Tujuan penulisan ini adalah untuk mengetahui potensi vaksin antibodi anti-PfRH5 berbasis nanopartikel liposom sebagai modalitas preventif mutakhir pada *Plasmodium falciparum* malaria. Metode yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini yaitu dengan penelusuran pusaka. Pencarian menghasilkan 60 jurnal yang ditelaah dan setelah diskriminasi jumlah jurnal yang digunakan yaitu 48 jurnal yang sesuai dengan topik bahasan. Pada siklus hidup *Plasmodium falciparum* terjadi fase invasi terhadap eritrosit. *Plasmodium falciparum Reticulocyte-binding Protein Homologue 5* (PfRH5) dan basigin (BSG) dari eritrosit adalah pasangan ligan-reseptor esensial dalam invasi eritrosit. Tambahan nanopartikel liposom sangat penting untuk melindungi komponen vaksin antibodi anti-PfRH5 agar tidak mudah mengalami degradasi yang membantu untuk meningkatkan efikasi kerja vaksin dalam menghambat proses invasi oleh merozoit. Karena berperan sebagai target yang penting dalam menghambat invasi merozoit, potensi PfRH5 sebagai vaksin malaria sangat signifikan dan spesifik. Potensi PfRH5 juga didukung dengan munculnya respon imun alami yang dapat menghambat pertumbuhan parasit. Respon imun tersebut melibatkan IgG spesifik terhadap PfRH5 yang dapat memberikan efek protektif dengan menghambat terjadinya ikatan antara PfRH5-BSG sehingga proses invasi tidak terjadi. Vaksin PfRH5 berbasis liposom yang spesifik pada merozoit merupakan modalitas pencegahan potensial dalam perkembangan vaksin *Plasmodium falciparum malaria*. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efikasi dan induksi antibodi pada tubuh oleh vaksin PfRH5.

Kata kunci: *Plasmodium falciparum malaria*, nanopartikel liposom, vaksin PfRH5

Potential of Anti-PfRH5 Antibody Vaccine Based on Liposome Nanoparticles as the Latest Preventive Modalities in *Plasmodium falciparum* Malaria

Abstract

Plasmodium falciparum malaria is an infectious disease caused by the protozoa *Plasmodium falciparum*, estimated to have the greatest morbidity and mortality of all cases in humans. In addition, prevention and treatment efforts are currently being challenged by resistance to insecticides and anti-malaria drugs. This instigates the need for a more specific prevention method. This article, therefore, aims to determine the potential of anti-PfRH5 antibody vaccines, based on liposome nanoparticles, as the final preventive modality in *Plasmodium falciparum* malaria. The method used in this review involved searching study literature. The search resulted in 60 journals, and a total of 48 were obtained after screening according to the topic of discussion, and thus adopted as references to this work. Furthermore *Plasmodium falciparum* life cycle is characterized by an invasion phase of erythrocytes, where the Reticulocyte-binding Protein Homologue 5 (PfRH5) and basigin (BSG) serve as essential ligand-receptor pairs. The addition of liposome nanoparticles is vital to protect the anti-PfRH5 antibody vaccine component, and prevent easy degradation, thus improving the vaccine efficacy in the inhibiting the merozoites invasion process. This potential target as a malaria vaccine is very significant and specific, and is supported by the emergence of natural immune responses capable of deterring parasite growth. The immune response involves the action of specific IgG, estimated to provide a protective effect by inhibiting the occurrence of a PfRH5-BSG bond, therefore preventing the invasion process occurrence. Therefore, liposome-based PfRH5 vaccine specific to merozoites is a prospective preventive modality in the development of a *Plasmodium falciparum malaria* vaccine, although further research is needed to determine the efficacy and possible induction of antibodies in the body.

Keywords: *Plasmodium falciparum* malaria, liposome nanoparticle, PfRH5 vaccine

Korespondensi: dr. Agung Bagus S. Satyarsa, S.Ked., Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali 80234, Indonesia, *email:* absatyarsa@student.unud.ac.id

Naskah diterima: 19 September 2019, Diterima untuk diterbitkan: 20 Februari 2020, Diterbitkan: 29 Juni 2020

Pendahuluan

Plasmodium falciparum (*P. falciparum*) *malaria* disebabkan oleh protozoa *Plasmodium falciparum* dengan diperantarai oleh nyamuk *Anopheles* betina.¹ *P. falciparum malaria* merupakan jenis malaria dengan prevalensi dan mortalitas tertinggi di dunia.² Hampir separuh dari populasi penduduk dunia saat ini, yaitu sekitar 3,2 miliar penduduk, dalam kondisi berisiko terinfeksi malaria. Setiap tahunnya, diperkirakan terdapat sekitar 1–3 juta kematian akibat malaria secara global terutama pada anak dengan usia <5 tahun dan ibu hamil.³ Pada tahun 2015, diperkirakan terdapat total 214 juta kasus malaria dengan angka mortalitas sebanyak 438 ribu jiwa di seluruh dunia.² Penyakit malaria masih dapat dijumpai di seluruh provinsi di Indonesia, terutama di wilayah timur Indonesia yang merupakan wilayah endemik malaria. Data Riskesdas tahun 2013 menyatakan prevalensi malaria di Indonesia adalah 6,0% dengan infeksi *P. falciparum* merupakan jenis yang dominan jika dibandingkan spesies lainnya. Lima provinsi dengan insiden dan prevalensi tertinggi adalah Papua, Nusa Tenggara Timur, Papua Barat, Sulawesi Tengah dan Maluku.⁴

Selain memiliki tingkat mortalitas dan prevalensi yang cukup tinggi, penyakit malaria *falciparum* juga memiliki tingkat morbiditas dan progresivitas yang tinggi. Gejala-gejala awal dari *P. falciparum malaria* bersifat non-spesifik dan menyerupai gejala penyakit viral sistemik minor seperti sakit kepala, kelelahan, rasa sakit pada regio abdomen, nyeri sendi dan otot, juga bisa disertai oleh demam, menggigil, berkeringat, kehilangan nafsu makan, serta batuk. Ketika gejala-gejala awal ini muncul, tidak ditemukan tanda-tanda kegagalan fungsi organ tubuh dan dapat sembuh jika diberikan pengobatan yang tepat. Namun apabila pengobatan yang diberikan tidak sesuai atau bahkan pengidap tidak mendapat pengobatan apapun, maka

jumlah *P. falciparum* dalam tubuh akan terus meningkat dan kemudian berpotensi memperparah penyakit malaria hingga dapat bersifat fatal bahkan letal. Progresivitas dari gejala awal menuju gejala malaria yang lebih berat hanya membutuhkan durasi beberapa hari, atau bahkan dalam hitungan jam. Penyakit malaria berat menunjukkan salah satu atau lebih dari manifestasi klinis berikut ini yaitu koma (*cerebral malaria*), asidosis metabolik, anemia parah, hipoglikemia, gagal ginjal akut, atau edema paru akut. Efek patologis dan manifestasi klinis yang muncul berpotensi lebih parah pada ibu hamil, bayi, dan balita dengan malaria.^{1,5}

Upaya preventif terhadap transmisi malaria direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) dalam dua bentuk metode kontrol vektor yaitu *insecticide-treated mosquito nets* (ITNs) dan *indoor residual spraying* (IRS).² Kedua metode kontrol vektor tersebut juga dilakukan di Indonesia sesuai program eliminasi malaria.⁶ Namun dalam beberapa tahun terakhir, resistensi vektor terhadap insektisida yang digunakan dalam kedua metode tersebut muncul di beberapa negara.² Selain itu, tindakan kuratif pada malaria bertujuan untuk menghilangkan parasit *P. falciparum* dalam darah supaya penyakit tidak menyebabkan komplikasi maupun infeksi kronis seperti anemia terkait malaria.

Kebijakan monoterapi yaitu dengan penggunaan obat golongan aminoquinolin dan antifolat.^{1,7} Adanya mutasi di salah satu asam amino, K76T, pada gen *P. falciparum chloroquine resistance transporter* (pfcr) diketahui menjadi penyebab dari resistensi obat anti-malaria sebelumnya.^{7,8} Saat ini, *artemisinin-based combination therapy* (ACT) merupakan lini pertama pengobatan malaria di dunia, termasuk di Indonesia.^{9,10} Namun resistensi terhadap obat anti-malaria masih menjadi penghadang utama dalam penanganan malaria.¹¹ Pada tahun 2008,

dilaporkan adanya *P. falciparum* resisten terhadap derivat artemisinin.^{1,9} Resistensi tersebut lalu menimbulkan kesulitan dalam pengobatan *P. falciparum malaria*.¹ Hal ini tentunya dapat menghambat baik pencegahan dan penanganan malaria sehingga dibutuhkan modalitas pencegahan lain yang lebih efektif seperti vaksin.

Sebuah vaksin *P. falciparum* pre-eritrosit dengan target sporozoit, 'RTS,S' baru-baru ini menjalani fase ketiga dari *clinical trial* terhadap anak-anak di Afrika. Dari hasil yang diperoleh, vaksin tersebut memiliki efikasi parsial hanya sebesar 29–36%. Vaksin dengan target merozoit memiliki potensi yang cukup menjanjikan.^{12,13} Merozoit *P. falciparum* diketahui memiliki beberapa jenis protein yang berperan penting dalam proses invasi eritrosit, salah satunya adalah *reticulocyte-binding protein homologue* (RH).¹⁴ Salah satu jenis dari RH protein *P. falciparum* adalah PfRH5. *Plasmodium falciparum reticulocyte-binding protein homologue 5* (PfRH5) adalah protein esensial dalam invasi eritrosit pada semua strain *P. falciparum*.^{14,15} Antigen PfRH5 juga diketahui bersifat spesifik terhadap reaksi imun karena memiliki polimorfisme yang terbatas. Antibodi yang ditargetkan pada PfRH5 dapat secara efektif menghalangi invasi *P. falciparum in vitro*.^{16–18} PfRH5 juga dapat merangsang antibodi penetral melebihi potensi strain.^{17,19}

Penggunaan liposom sebagai penghantar obat sudah sejak tahun 1960 dengan ukuran sekitar 150–200 nm. Liposom merupakan sebuah sistem pengiriman yang penting untuk vaksin disebabkan oleh fleksibilitasnya yang tinggi, sehingga akan cocok untuk berbagai jenis antigen.²⁰ Vaksin liposomal memiliki keunggulan antara lain aman, *biodegradable*, kemungkinan penggabungan antigen yang berbeda (protein, peptida, karbohidrat, asam nukleat dan haptan) sehingga meningkatkan bioavailabilitas, serta dapat menyesuaikan untuk menargetkan pada sel tertentu dengan

penggabungan ligan.^{21,22} Berdasarkan data dan fakta di atas, vaksin antibodi anti-PfRH5 berbasis nanopartikel liposomal berpotensi menjadi vaksin sebagai modalitas preventif sebagai upaya penatalaksanaan penyakit *P. falciparum malaria*.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel tinjauan pustaka ini adalah dengan penelusuran pustaka yaitu artikel mengenai *P. falciparum malaria*, PfRH5, *Plasmodium falciparum*, vaksin malaria dan nanopartikel liposom dengan menggunakan situs pencari yakni *Google Scholar* dan *Pubmed*. Selain itu, pencarian artikel acuan juga dilakukan pada *database* jurnal terpercaya seperti NCBI, *Scimedirect*, *Proquest* dan beberapa situs lainnya. Kata kunci yang digunakan antara lain “PfRH5 dan *Plasmodium falciparum*” serta “Kandidat vaksin dan nanopartikel liposom”. Pustaka diinklusi dan dieksklusi dengan berdasarkan kriteria: artikel ilmiah yang menggunakan bahasa Inggris, bahasa Indonesia, dan memiliki abstrak dalam artikel ilmiah tersebut. Pencarian awal menghasilkan 60 artikel, dan setelah dilakukan skrining dan telaah, diperoleh bahwa jumlah artikel yang digunakan sebagai referensi karya ini yaitu 13 artikel utama dan 35 artikel pendukung.

Hasil

Berdasarkan hasil dari beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, terdapat peningkatan sistem imunitas yang ditandai dari efektivitas antibodi anti-PfRH5. Adapun hasil telaah pustaka yang diperoleh dari artikel diuraikan pada Tabel 1.

Pembahasan

Terdapat dua siklus hidup dari *Plasmodium*

Tabel 1 Peran Anti-PfRH5 sebagai Inovasi Vaksin terhadap *P. Falciparum* Malaria

Peneliti	Metode	Target	Sampel	Hasil
Bustamante et al. ¹⁶	Eksperimental Antibodi, <i>in vitro</i>	Eritrosit	Parasit <i>P. falciparum</i> strain 37D	Antibodi dapat menginhibisi invasi 9 strain <i>P. falciparum</i>
Reddy et al. ¹⁸	Eksperimental Antibodi, <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>	Eritrosit	Parasit <i>P. falciparum</i> strain 37D & mencit	Rekombinan antibodi untuk menghambat invasi <i>P. falciparum</i>
Chen et al. ³⁴	Eksperimental <i>in vivo</i>	Eritrosit dan merozoit	Parasit <i>P. falciparum</i> aseksual, mencit & kelinci	Antibodi dari anti-PfRH5 memblok regenerasi dari merozoid <i>P. falciparum</i>
William et al. ³⁹	Eksperimental <i>in vivo</i>	Merozoit	Parasit <i>P. falciparum</i> (37D+FVO) PfRH5 & kelinci	Antibodi dari pengembangan PfRH5 sangat efektif menghambat isolat parasit <i>P. falciparum</i>
Douglas et al. ⁴⁴⁻⁴⁶	Eksperimental <i>in vivo</i>	Pengembangan vaksin berbasis PfRH5	Parasit <i>P. falciparum</i> strain 37D & <i>Aotus monkeys</i>	Proteksi dari antibodi anti-PfRH5 terhadap parasit <i>P. falciparum</i> serta aktivitas efek <i>parasite- neutralizing</i> secara <i>in vitro</i>
Rodriguez et al. ⁴⁷	Eksperimental <i>in vitro</i> , <i>immunology assay</i>	Invasi eritrosit, reseptor, antibody IgG	Parasit <i>P. falciparum</i> PfRH5	Ekspresi 63 kDa protein, anti-RH5 tidak bisa menghambat invasi merozoit

yaitu, fase seksual terjadi di nyamuk betina dan fase aseksual terjadi di hospes.^{23,24} Nyamuk *Anopheles* betina melalui gigitan mentransmisikan malaria menuju tubuh manusia.¹ Selain menginfeksi manusia baik secara alami melalui gigitan vektor, infeksi malaria juga dapat terjadi melalui induksi seperti jalur transfusi darah, injeksi, dan bisa juga karena faktor genetik.^{25,26} Infeksi bermula ketika vektor nyamuk yang mengandung *Plasmodium* di dalam tubuh menusuk tubuh hospes, pada saat yang bersamaan, sporozoit *Plasmodium* akan masuk ke sirkulasi darah pada tubuh hospes. Masa sporozoit dalam sirkulasi darah ini berkisar antara setengah jam hingga satu jam, selanjutnya sporozoit akan menginvasi ke dalam sel hepatosit. Inti sel dari sporozoit ini akan bereplikasi secara kontinu dan berkembang membentuk merozoit.^{24,25,27} Tahap ini merupakan tahap

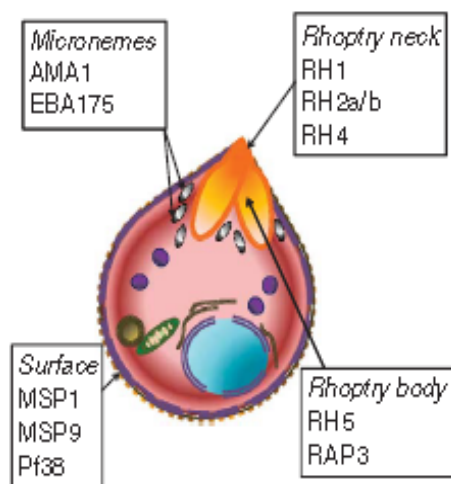
skizogoni praeritrosit. Panjang tidaknya tahap ini bergantung pada jenis *Plasmodium* yang menginfeksi hospes. Setelah tahap pra-eritrosit berakhir, skizon akan pecah dan merozoit akan keluar, kemudian memasuki tahapan siklus *blood-stage*. Pada tahap ini, merozoit dilepaskan ke aliran darah akan segera menginvasi eritrosit.²³⁻²⁵ Di dalam eritrosit, merozoit dari *P. falciparum* akan berkembang ke tahapan membentuk tropozoit, skizon, dan selanjutnya skizon tersebut pecah mengeluarkan merozoit-merozoit baru yang akan menginfeksi sel eritrosit baru. Proses ini terus berlanjut dalam fase aseksual di dalam tubuh manusia. Replikasi dari tahapan *blood-stage* ini membutuhkan waktu sekitar 48 jam tiap siklusnya.^{24,28}

Ditinjau dari segi molekuler, tahap invasi eritrosit oleh merozoit dibagi menjadi tiga fase yang berbeda yaitu prainvasi, invasi aktif, dan

echinocytosis. Pada fase prainvasi, merozoit mulai berinteraksi dengan eritrosit dalam afinitas rendah yang diiringi oleh deformasi bentuk membran pada eritrosit target.^{29,30} Terdapat dua jenis protein ligan esensial yang memengaruhi tahap pra invasi menuju tahap invasi dengan cara menyediakan jalur untuk invasi. Dua ligan tersebut yakni *P. falciparum reticulocyte-binding protein homologue* (PfRh5) dan *erythrocyte-binding like protein* (EBLs).³⁰⁻³³ Fase pra invasi ini terjadi selama sekitar 10 detik.³⁰ Setelah itu, merozoit akan mengeluarkan ligan dari organel apikalnya (*microneme dan rhoptry*) untuk menginvasi eritrosit (Gambar 1).^{29,30} Fase invasi merozoit *P. falciparum* pada eritrosit dilakukan dalam bentuk *tight junction* yang didahului oleh terbentuknya antigen membran apikal (PfAMA1) pada merozoit dan kompleks RON pada eritrosit.¹⁵ Setelah terbentuk *tight junction* di permulaan invasi, isi dari organel *rhoptry* akan dikeluarkan untuk menyusun membran vakuola *parasitophorous* pada saat merozoit didorong masuk ke dalam eritrosit oleh gerakan motorik aktomiosin.³¹ Pada *P.*

falciparum, waktu yang dibutuhkan untuk proses invasi ini sekitar 30 detik.²⁹ Setelah terjadi fase invasi aktif, fase berikutnya adalah *echinocytosis*. Fase ini ditandai oleh menyusutnya eritrosit hingga berwujud menyerupai bintang akibat dari masuknya ion Ca^{2+} ke dalam eritrosit.^{29,30} Fase ini berlangsung selama 5–10 menit dan diakhiri oleh kembalinya eritrosit ke bentuk normal (bikonkaf).³⁰

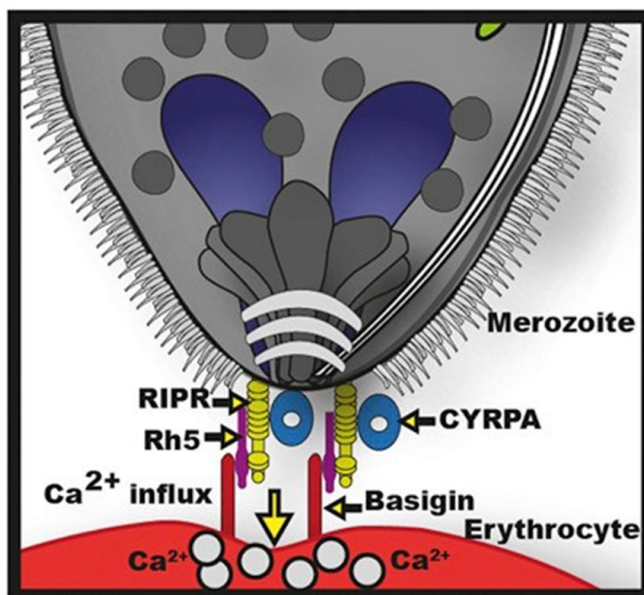
Plasmodium falciparum reticulocyte binding-like homologous protein 5 (PfRH5) merupakan ligan terpendek dari semua ligan PfRHs (63 kDa pada PfRH5 dan 200–375 kDa pada PfRH yang lain) dan tidak memiliki transmembran.^{19,34} Ligan ini berikatan dengan protein permukaan eritrosit yaitu basigin (CD147, EMMPRIN).³⁵⁻³⁷ PfRH5 juga membentuk kompleks dengan *P. falciparum* PfRH5-interacting protein (PfRipr) dan dengan *cystein-rich protective antigen* (CyRPA) untuk membentuk *tight junction* pada saat invasi (Gambar 2). Namun peranan kompleks PfRH5/PfRipr/CyRPA ini masih belum diketahui secara pasti.^{15,19,35,38} Dalam



Gambar 1 *Microneme dan Rhoptry Beserta Ligannya pada Merozoit*¹⁶

Keterangan: Pada *microneme* dan bagian-bagian *rhoptry* terdapat sejumlah ligan yang digunakan untuk menginvasi serta memfasilitasi diversifikasi jalur bagi merozoit dalam menginvasi eritrosit untuk menghindari sistem imun hospes.^{32,34}

Sumber: Bustamante LY, Bartholdson SJ, Crosnier C, Campos MG, Wanaguru M, Nguon C, et al. *A full-length recombinant Plasmodium falciparum PfRH5 protein induces inhibitory antibodies that are effective across common PfRH5 genetic variants*. *Vaccine*. 2013;31(2):373–9.



Gambar 2 Pengikatan Ligan PfRH5 pada Merozoit Terhadap Reseptor Basigin pada Eritrosit dalam Proses Invasi¹⁴

Keterangan: Pengikatan PfRH5 terhadap basigin berperan penting dalam proses invasi merozoit. *Plasmodium falciparum* menggunakan ligan PfRH5 dan membentuk kompleks dengan PfRipr dan CyRPA untuk memediasi invasi eritrosit dengan menempel pada reseptor basigin pada eritrosit^{19,35,36,38}

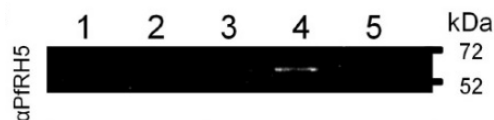
Sumber: Volz JC, Yap A, Sisquella X, Thompson JK, Lim NT, Whitehead LW, *et al.* Essential role of the PfRh5/PfRipr/CyRPA complex during *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *Cell Host Microbe*. 2016;20(1):60–71.

berbagai percobaan, PfRH5 merupakan satu-satunya ligan yang tidak dapat dihilangkan di semua strain *P. falciparum* dan diduga protein PfRH5 diperlukan dalam viabilitas *P. falciparum*.^{5,34,37} Secara umum, PfRH5 diketahui hanya memiliki sebanyak lima *non-synonymous single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Hal ini menjadi bukti bahwa protein PfRH5 mempunyai sekuensi polimorfisme yang terbatas.^{17,39,40} Polimorfisme dari PfRH5 menentukan virulensi pathogen dan spesifisitas reaksi imun dari *host P. falciparum*.¹⁸

Penggunaan nanopartikel dalam pembuatan vaksin didasarkan pada pertimbangan dalam membuat vaksin yang efektif, menekan efek bahaya saat diaplikasikan, dan membuat agar tubuh pasien dapat menerima vaksin dengan baik.⁴¹ Liposom mempunyai karakteristik antara lain biokompatibilitas, mudah terurai karena terbentuk secara alami dari fosfolipid dan kolesterol, serta dapat mengontrol biodistribusi vaksin secara sistemik dengan

mengubah ukuran, komposisi lipid, dan karakteristik fisiknya. Selain itu, nanopartikel liposom dapat melapisi substrat yang bersifat baik hidrofilik maupun hidrofobik dan dapat terus melepaskan substansi yang terenkapsulasi, sehingga menjadi pembawa obat yang sangat efektif.⁴²

Liposom dapat berfungsi sebagai sebuah pelindung terhadap degradasi biologis sebelum vaksin mencapai sel target sehingga dapat diaplikasikan sebagai sistem penghantaran dan pelindung vaksin. Sebagai penghantar vaksin, nanopartikel liposom dapat secara mudah dimodifikasi sesuai keperluan hingga menghasilkan penghantaran yang lebih spesifik.⁴¹ Liposom dirancang untuk menjadi multifungsi dengan komponen yang berbeda sehingga dapat memberikan kontrol atas sifat vaksin seperti permeabilitas, biodistribusi dan spesifisitas penargetan. Selain itu, enkapsulasi vaksin dengan liposom dapat meningkatkan farmakokinetik dan pelepasan



Gambar 3 PfrH5 pada Fraksi Liposom⁴³

Keterangan: Hasil elektroforesis PfrH5 pada fraksi liposom

Sumber: Fotoran WL, Santangelo RM, Medeiros MM, Colhone M, Ciancaglini P, Barboza R, et al. *Liposomes loaded with P. falciparum merozoite-derived protein are highly immunogenic and produce invasion-inhibiting and anti-toxin antibodies*. *J Control Release*. 2015;217:121–7.

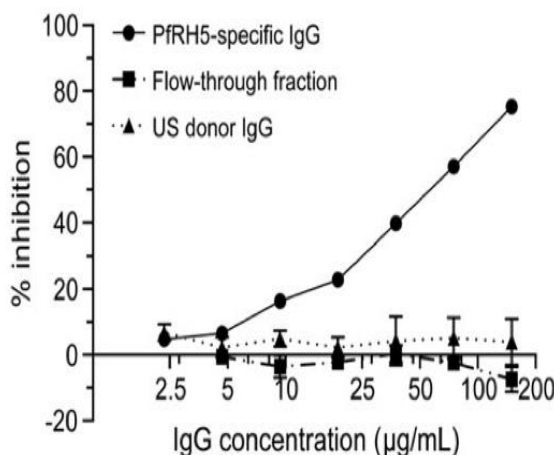
vaksin, memiliki kemampuan melakukan penetrasi seluler dengan mekanisme fusi membran liposom dengan plasma membran sel, kemampuan menuju target yang selektif, serta mencegah timbulnya inflamasi terhadap jaringan yang sehat.⁴³

Pendekatan administrasi vaksin dengan liposom memiliki tujuan untuk menargetkan antigen yang ditentukan.²¹ Pada studi Fotoran *et al.* (2015),⁴³ antigen PfMSP1 dan PfrH5 dapat secara efisien ditransfer ke liposom dan meningkatkan dispersitas partikel secara signifikan. Formulasi proteoliposome sangat imunogenik serta menghasilkan antibodi yang mengenali struktur asli dengan potensi menghambat invasi sehingga administrasi vaksin dapat menjadi lebih efektif (Gambar 3). Selain itu, preinkubasi dari parasit *lysate* dengan proteoliposome yang terinduksi antiserum secara signifikan dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi dan marker makrofag sehingga menunjukkan efek samping anti-toksik.⁴⁴

Vaksin dengan liposomal menyebabkan peningkatan stabilitas vaksin dalam sistem sirkulasi, mencegah degradasi oleh enzim dan berukuran nano sehingga dapat menghindari dari sistem *removal* oleh ginjal atau *reticulo endothelial system* (RES).^{3,45} Perkembangan liposom untuk penghantaran vaksin memiliki beberapa hambatan seperti stabilitas selama penyimpanan, *scaling up*, dan sterilisasi.⁴⁵ Hal ini perlu diteliti secara lebih lanjut untuk meningkatkan efektifitas dan keamanan dalam sintesis vaksin.

Vaksin sebagai upaya pencegahan penyakit merupakan salah satu objek penelitian intensif dalam penanganan malaria khususnya *P. falciparum*. Vaksin PfrH5 untuk *P. falciparum malaria* ditargetkan pada fase eritrositik dengan berdasarkan perjalanan penyakitnya.¹⁸ Reaksi imun dalam bentuk aktivitas antigen-antibodi yang kompleks pada fase eritrositik dapat menimbulkan berbagai macam antigen yang bermunculan sebagai kandidat vaksin. Vaksin PfrH5 tersebut dinilai berdasarkan seberapa pentingnya peranan antigen dalam menimbulkan respon antibodi sehingga dapat menghasilkan respon imun protektif yang adekuat.²⁰ Antigen dengan profil polimorfisme tinggi menyebabkan parasit malaria dapat menghindari dari sistem imun *host*. Polimorfisme tersebut menyebabkan perubahan sifat antigenik yang sewaktu-waktu dapat berakibat pada resistensi.²⁴

Meski PfMSP dan PfAMA telah terbukti dapat menginduksi pembentukan antibodi penghambat pertumbuhan *P. falciparum*, akan tetapi masih belum terdapat penelitian yang menjelaskan secara spesifik terkait mekanisme inhibisinya. Sementara itu, antigen kelas PfrH telah ditemukan memiliki peran penting dalam proses invasi merozoit *P. falciparum* pada sel eritrosit, hal ini membuat antigen PfrH memiliki mekanisme kerja yang lebih spesifik dan dasar dalam patogenitas *P. falciparum* yang perlu dicegah.^{9,11} Terlebih lagi, PfrH5 memiliki sekuens polimorfisme yang terbatas dan kemampuan untuk menginduksi aktivitas antibodi inhibitor yang luas setelah dilakukan



Gambar 4 Aktivitas Inhibisi dari IgG Terinduksi PfrRH5 Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium falciparum* Secara *in vitro*⁴⁶

Keterangan: Aktivasi IgG terinduksi PfrRH5 dalam proses inhibisi *Plasmodium falciparum* secara *in vitro*

Sumber: Douglas AD, Baldeviano GC, Lucas CM, Lugo-Roman LA, Crosnier C, Bartholdson SJ, *et al.* A PfrRH5-based vaccine is efficacious against heterologous strain blood-stage *Plasmodium falciparum* infection in aotus monkeys. Cell Host Microbe. 2015;17(1):130–9.

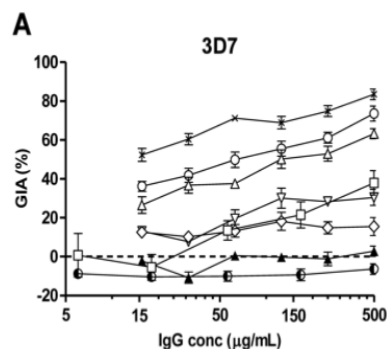
vaksinasi pada hewan.^{13, 23}

Dengan profil polimorfisme antigen yang rendah, kemungkinan resistensi terhadap vaksin akan semakin kecil. Vaksin PfrRH5 dengan pelapisan oleh nanopartikel liposom menyebabkan terjadi pertahanan signifikan terhadap vaksin agar dapat menginduksi antibodi secara maksimal, hal ini dibuktikan dalam penelitian Douglas *et al.* (2014).⁴⁵ yang menyatakan bahwa imunisasi dengan virus rekombinan yang mengekspresikan PfrRH5 menghasilkan antibodi terhadap beberapa strain *P. falciparum*. Hasil ini juga didukung dengan penelitian mengenai potensi *full-length recombinant* PfrRH5 yang menunjukkan mekanisme induksi antibodi dengan daya inhibisi invasi yang kuat dan dapat menghambat pertumbuhan sembilan jenis strain *P. falciparum*.¹⁷

Potensi PfrRH5 sebagai kandidat vaksin juga diperkuat dengan adanya respon antibodi alami yang dapat mencegah pertumbuhan parasit dan menunda terjadinya episode malaria. Hal ini dibuktikan melalui perbandingan antara IgG terinduksi PfrRH5 dan IgG dari donor sehat

dengan uji *growth inhibition assays* (GIAs). Hasil uji menunjukkan adanya konsentrasi minimal dibutuhkan untuk aktivitas inhibisi parasit ($Ab_{50} = 55 \mu\text{g/mL}$) pada IgG terinduksi PfrRH5, sementara tidak terdapat aktivitas inhibisi sama sekali dari IgG donor sehat (Gambar 4)⁴⁶ Selbihnya, PfrRH5 ditemukan dapat menginduksi respon antibodi IgG spesifik secara alami pada pasien malaria *falciparum* sejak awal fase eritrositik hingga timbulnya gejala malaria dalam durasi 71 hari.⁴⁶ Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya antibodi spesifik dalam tubuh maka dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh terhadap *P. falciparum malaria* pada musim transmisi malaria atau bahkan menurunkan risiko terjangkit penyakit.

Meningkatnya sistem imun protektif terhadap *P. falciparum* melalui antigen PfrRH5 juga didukung oleh penelitian dari Douglas *et al.* (2014)⁴⁵ yang telah membuat vaksin yang mengekspresikan beberapa antigen siklus eritrositik yaitu PfMSP (PfMSP1, PfMSP9), PfAMA (PfAMA1), PfrAP (PfrAP3), dan PfrRH (PfrRH2 dan PfrRH5). Hasil uji ELISA



Gambar 5 Efek Inhibisi dari Antibodi Monoklonal Anti-PfRH5 Terhadap *Plasmodium falciparum* pada GIA Assay⁴⁶

Keterangan: Hubungan konsentrasi IgG terhadap hasil GIA pada strain 3D7 *Plasmodium falciparum*

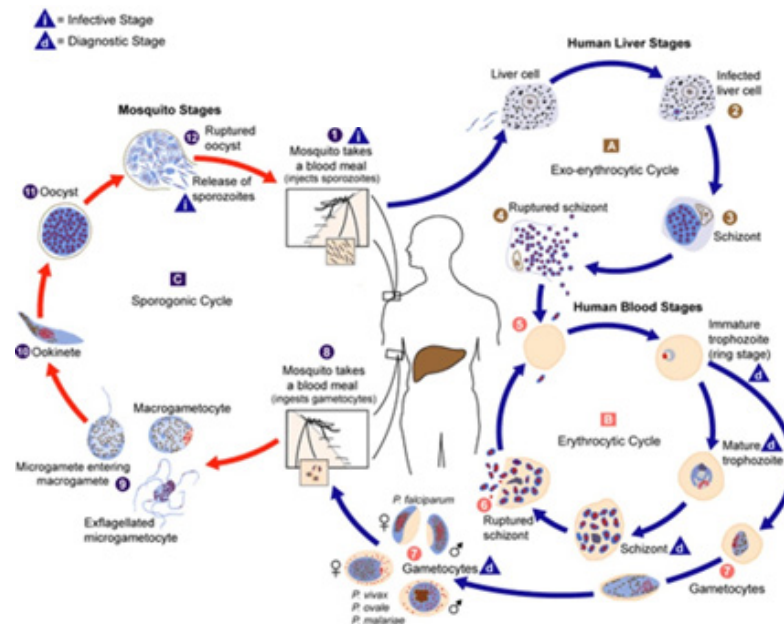
Sumber: Douglas AD, Baldeviano GC, Lucas CM, Lugo-Roman LA, Crosnier C, Bartholdson SJ, et al. A PfRH5-based vaccine is efficacious against heterologous strain blood-stage *Plasmodium falciparum* infection in aotus monkeys. Cell Host Microbe. 2015;17(1):130–9.

menunjukkan antibodi titer melebihi 10.000 khususnya untuk PfRH2 dan PfRH5. Dari hasil penelitian tersebut, diperoleh pembentukan antibody IgG spesifik akan meningkat secara signifikan dengan adanya paparan terhadap antigen yang dilemahkan sebelumnya dan efek inhibisi akan lebih baik lagi.⁴⁵

Studi mengenai mekanisme proteksi vaksin antibodi-anti PfRH5 saat ini baru sebatas secara *in vitro*. Beberapa studi menyatakan bahwa antibodi anti-PfRH5 memberikan proteksi terhadap sel *host* melalui ikatan antigen-antibodi yaitu mekanisme inhibisi terhadap interaksi PfRH5 dengan BSG dan melalui mekanisme netralisasi parasit oleh antibodi IgG spesifik. Pada patogenesis *P. falciparum malaria*, antigen PfRH5 berada pada permukaan merozoit, badan *rhoptry* skizon dan pada tahap awal invasi eritrosit sebelum terbentuknya *tight junction* antara parasit dengan eritrosit.^{46,47} Pada tahap awal invasi, adanya PfRH5 merupakan target potensial vaksin. Inhibisi antibodi PfRH5 terhadap penempelan PfRH5 pada BSG menyebabkan penurunan interaksi merozoit dengan eritrosit.^{47,48}

Vaksin antibodi anti-PfRH5 juga dapat menetralkan merozoit. Mekanisme netralisasi

dapat diukur secara *in vitro* dari kemampuan inhibisi antibodi terhadap antigen yang berperan dalam pertumbuhan parasit. Dalam uji dengan GI Assay tiga jenis antibodi monoklonal terhadap PfRH5 (QA1, QA5 dan 6BF10) yang terbentuk ditemukan dapat menghambat pertumbuhan parasit secara *in vitro* pada konsentrasi 500µg/mL secara berturut-turut yakni sebesar 38%, 63% dan 30% (Gambar 5).⁴⁶ Selain itu, antibodi lainnya seperti 9AD4 dan 2AC7 memiliki afinitas yang rendah terhadap PfRH5, dapat menginduksi mekanisme netralisasi dengan potensi yang cukup tinggi dengan nilai EC50 (setengah dari konsentrasi efektif maksimal) yakni masing-masing sebesar 62 µg/mL dan <15µg/mL.⁴⁶ Hal ini menunjukkan meskipun tanpa adanya ikatan yang baik, antibodi anti-PfRH5 masih memungkinkan untuk menetralkan merozoit sehingga menghambat pertumbuhan parasit pada uji *in vitro*. Hasil ini juga memungkinkan adanya mekanisme netralisasi lain yang terjadi selain melalui inhibisi terhadap interaksi PfRH5 dengan BSG. Hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa antibodi-anti BSG dapat menginduksi netralisasi parasit dengan tanpa menghambat interaksi antigen-antibodi sehingga membuat



Gambar 6 Siklus Hidup *Plasmodium falciparum*²⁴

Sumber: Weekley C, Smith DS. *Malaria: The clinical basics*. Global Health Education Consortium (GHEC); 2013.

peranan PfrH5 dalam menginduksi aktivitas imun protektif semakin luas.⁴⁸

Vaksin merupakan penelitian yang sangat berkembang pesat karena potensinya yang besar dalam eradikasi morbiditas dan mortalitas penyakit. Apabila dibandingkan dengan upaya pencegahan transmisi malaria saat ini yang berkonsentrasi pada upaya pemberantasan vektor secara massal melalui tindakan sederhana,⁷ vaksin menawarkan terapi pencegahan dengan cara memberikan sebuah perlindungan yang dimulai dari dalam tubuh manusia itu sendiri. Sistem imunitas yang diinduksi juga dapat bertahan selama bertahun-tahun atau bahkan seumur hidup.³¹ Mengingat adanya prinsip *herd community* yang berarti semakin besar proporsi individu dalam masyarakat yang kebal terhadap penyakit infeksi, maka semakin kecil risiko bagi mereka yang tidak kebal di dalam populasi tersebut untuk terkena penyakit,³¹ dengan kata lain, proteksi secara tidak langsung diberikan oleh mereka yang sudah kebal terhadap mereka yang belum. Sesuai dengan pernyataan ini maka dengan bantuan

vaksin malaria, sistem kekebalan tubuh manusia akan meningkat dan semakin kecil pula risiko akan terjangkitnya penyakit.

Vaksin malaria yang ideal merupakan vaksin dengan antigen yang memiliki spectrum yang luas terhadap strain *P. falciparum* dan memiliki peran penting untuk kelangsungan hidup parasit dan reproduksi, sehingga resistensi tidak dapat dengan mudah diperoleh dengan mutasi, atau dengan hanya mematikan ekspresi.¹⁵ PfrH5 merupakan antigen esensial dalam pathogenesis *P. falciparum malaria*, hal ini membuat PfrH5 menjadi target terapi mutakhir pada penatalaksanaan *P. falciparum malaria*.

Berdasarkan penelitian oleh Douglas *et al.* (2015)⁴⁶ didapatkan bahwa PfrH5FL memiliki potensi induksi antibodi yang lebih tinggi dibandingkan dengan antigen PfAMA1 dan PfMSP1. Selain itu, diketahui bahwa densitas dari polimorfisme pada PfrH5 lebih rendah 3,3 kali jika dibandingkan dengan 19 kDa C-terminus PfMSP1, sehingga PfrH5 memiliki kecenderungan mutasi yang lebih kecil.⁴⁶

Kesuksesan dari suatu vaksin antigen dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang terkait antigen yang terkandung di dalamnya, seperti imunogenisitas, spesifisitas, stabilitas, ketersediaan dan keamanan.⁴² Terkait dengan imunogenisitas, telah dibahas sebelumnya bahwa antigen PfRH5 mampu meningkatkan pembentukan antibodi. Berdasarkan hasil dari penelitian yang dilakukan Patel *et al.* (2013),³ antigen PfRH5 mampu dihasilkan secara stabil oleh bakteri *E. coli* dan memperlihatkan adanya reaksi imun terhadap serum pasien. Hal tersebut menunjukkan adanya ketersediaan dan stabilitas dari antigen PfRH5. Protein PfRH5 pada merozoit memenuhi kriteria dalam spesifisitas, salah satunya disebabkan karena beberapa penelitian telah gagal untuk menguji penghapusan gen PfRH5, sehingga terbukti bahwa PfRH5 memiliki sebuah peran penting untuk viabilitas parasit.¹⁵ Selain itu, adanya spesifitas PfRH5 pada merozoit memungkinkan vaksin berbasis PfRH5 tidak akan mampu memengaruhi eritrosit atau bagian lain dari tubuh, sehingga kemungkinan besar tidak menginisiasi suatu respon autoimun. Hal tersebut juga menegaskan mengenai adanya peluang terbaik karena kekhususan yang dimiliki PfRH5 sehingga dikategorikan “aman” dan menjadi strategi efektif vaksin target.^{15,25,27}

Selain itu, tingkat ekspresi dari PfRH5 tidak berubah pada strain *P. falciparum* dengan rute invasi yang berbeda. Hal ini telah dibuktikan dalam serum dari pasien yang menderita infeksi malaria alami³⁴ yang menunjukkan bahwa PfRH5 adalah calon yang sangat baik untuk dimasukkan sebagai komponen dalam vaksin anti malaria yang sepenuhnya efektif.³⁴ Kebutuhan merozoit untuk masuk dan bereplikasi dalam eritrosit memperlihatkan bahwa pengembangan vaksin merupakan hal yang paling masuk akal. Selain itu, karena manusia merupakan pembawa maupun penyebar kepada nyamuk, sangat penting untuk menemukan vaksin bagi

manusia. Adapun vaksin dapat menghentikan penyebaran gametosit kepada nyamuk sehingga mampu mencegah pembentukan sporozoit dan reinfeksi manusia lainnya.³⁵

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan tingkat yang lebih tinggi mengenai antigen PfRH5 untuk dapat mengetahui efektivitas dan keamanan vaksin pada tubuh manusia. Diharapkan dengan bukti ilmiah yang cukup, vaksin PfRH5 dapat digunakan dalam vaksin terhadap penyakit malaria.

Simpulan

Berbagai penelitian, baik penelitian *in vitro* maupun *in vivo*, yang telah dilakukan sampai saat ini menunjukkan antigen PfRH5 memiliki potensi yang besar sebagai vaksin *P. falciparum malaria*. Penggunaan antigen PfRH5 sebagai vaksin spesifik pada merozoit tidak akan memengaruhi eritrosit dan bagian tubuh lainnya. Rendahnya densitas polimorfisme pada PfRH5 menunjukkan rendahnya kecenderungan untuk mengalami mutasi yang berakibat pada resistensi. Selain itu, penggunaan nanopartikel liposom dalam distribusi dapat meningkatkan bioavailabilitas vaksin PfRH5. Dengan demikian, vaksin PfRH5 berbasis nanopartikel liposom dapat menjadi salah satu kandidat vaksin untuk penyakit *P. falciparum malaria* di masa depan. Perlu diingat bahwa penggunaan vaksin tidak mengganti upaya pencegahan konvensional mengingat prinsip keseimbangan antara *host*, lingkungan dan agen, sehingga upaya pencegahan harus dilakukan secara holistik.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat

potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: World Health Organization: 2014.
2. Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Johnston GL, et al. A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010. *Malar J*. 2011;10(1):378. doi: 10.1186/1475-2875-10-378
3. Patel SD, Ahouidi AD, Bei AK, Dieye TN, Mboup S, Harrison SC, et al. *Plasmodium falciparum* merozoite surface antigen, PfRH5, elicits detectable levels of invasion-inhibiting antibodies in humans. 2013;208(10):1679–87. doi: 10.1093/infdi s/jit385
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
5. Hayton K, Gaur D, Liu A, Takahashi J, Henschen B, Singh S, et al. Erythrocyte binding protein PfRH5 polymorphisms determine species-specific pathways of *Plasmodium falciparum* invasion. *Cell Host Microbe*. 2008;4(1):40–51. doi: 10.1016/j.chom.2008.06.001
6. Murhandarwati EE, Fuad A, Sulistyawati, Wijayanti MA, Bia MB, Widartono BS, et al. Change of strategy is required for malaria elimination: A case study in Purworejo District, Central Java Province, Indonesia. *Malar J*. 2015;14(1):318. doi: 10.1186/s12936-015-0828-7
7. Petersen I, Eastman R, Lanzer M. Drug-resistant malaria: Molecular mechanisms and implications for public health. *FEBS Lett*. 2011;585(11):1551–62. doi: 10.1016/j.febslet.2011.04.042
8. Fairhurst RM, Dondorp AM. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3):10.1128/microbiolspec.EI10-0013-2016. doi: 10.1128%2Fmicrobiolspec.EI10-0013-2016
9. Gosling RD, Cairns ME, Chico RM, Chandramohan D. Intermittent preventive treatment against malaria: An update. *Expert Rev Anti-infect Ther*. 2010;8(5): 589–606. doi: 10.1586/eri.10.36
10. Zenonos ZA, Dummler SK, Müller-Sienerth N, Chen J, Preiser PR, Rayner JC, et al. Basigin is a druggable target for host-oriented antimalarial interventions. *J Exp Med*. 2015;212(8):1145–51. doi: 10.1084/jem.20150032
11. Draper SJ, Angov E, Horii T, Miller LH, Srinivasan P, Theisen M, et al. Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. *Vaccine*. 2015;33(52): 7433–43. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.093
12. Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, Abossolo BP, Methogo BG, Kabwende AL, et al. A phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2284–95. doi: 10.1056/NEJMoa1208394
13. Wright KE, Hjerrild KA, Bartlett J, Douglas AD, Jin J, Brown RE, et al. Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin and blocking antibodies. *Nature*. 2014;515(7527):427–30. doi: 10.1038/Fnature13715
14. Volz JC, Yap A, Sisquella X, Thompson JK, Lim NT, Whitehead LW, et al. Essential role of the PfRh5/PfRipr/CyRPA complex during *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *Cell Host Microbe*. 2016;20(1):60–71. doi: 10.1016/j.chom.2016.06.004
15. Richards JS, Arumugam TU, Reiling L, Healer J, Hodder AN, Fowkes FJ, et al. Identification and prioritization

- of merozoite antigens as targets of protective human immunity to *Plasmodium falciparum* malaria for vaccine and biomarker development. *J Immunol*. 2013; 191(2):795–809. doi: 10.4049/jimmunol.1300778
16. Bustamante LY, Bartholdson SJ, Crosnier C, Campos MG, Wanaguru M, Nguon C, et al. A full-length recombinant *Plasmodium falciparum* PfRH5 protein induces inhibitory antibodies that are effective across common PfrH5 genetic variants. *Vaccine*. 2013;31(2):373–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.106
 17. Ord RL, Caldeira JC, Rodriguez M, Noe A, Chackerian B, Peabody DS, et al. A malaria vaccine candidate based on an epitope of the *Plasmodium falciparum* RH5 protein. *Malar J*. 2014;13(1):1. doi: 10.1186/1475-2875-13-326.
 18. Reddy KS, Amlabu E, Pandey AK, Mitra P, Chauhan VS, Gaur D. Multiprotein complex between the GPI-anchored CyRPA with PfrH5 and PfrRip is crucial for *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(4):1179–84. doi: 10.1073/pnas.1415466112
 19. Powles L, Xiang SD, Selomulya C, Plebanski M. The use of synthetic carriers in malaria vaccine design. *Vaccines*. 2015;3(4):894–929. doi: 10.3390/vaccine3040894
 20. Salazar-González JA, Gonzalez-Ortega O, Rosales-Mendoza S. Gold nanoparticles and vaccine development. *Expert review of vaccines*. 2015;14(9):1197–211. doi: 10.1586/14760584.2015.1064772
 21. He H, Yuan D, Wu Y, Cao Y. Pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling and simulation systems to support the development and regulation of liposomal drugs. *Pharmaceutics*. 2019; 11(3):110. doi: 10.3390/pharmaceutics11030110
 22. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y, Chareonviriyaphap T, Coetzee M, et al. A global map of dominant malaria vectors. *Parasites Vector*. 2012;5(1):69. doi: 10.1186/1756-3305-5-69
 23. Ippolito MM, Denny JE, Langelier C, Sears CL, Schmidt NW. Malaria and the microbiome: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2018;67(12):1831–9. doi: 10.1093/cid/ciy374
 24. Weekley C, Smith DS. Malaria: The clinical basics. Global Health Education Consortium (GHEC); 2013.
 25. O’Sullivan JM, Preston RJ, O’Regan N, O’Donnell JS. Emerging roles for hemostatic dysfunction in malaria pathogenesis. *Blood*. 2016;127(19):2281–8. doi: 10.1182/blood-2015-11-636464
 26. Goheen MM, Campino S, Cerami C. The role of the red blood cell in host defence against *falciparum* malaria: An expanding repertoire of evolutionary alterations. *Br J Haematol*. 2017;179(4):543–56. doi: 10.1111/bjh.14886
 27. Ito D, Takashima E, Yamasaki T, Hatano S, Hasegawa T, Miura K, et al. Antibodies against a *Plasmodium falciparum* RON12 inhibit merozoite invasion into erythrocytes. *Parasitol Int*. 2019; 68(1):87–91. doi: 10.1016/j.parint.2018.10.006
 28. Hviid L, Jensen AT. PfEMP1—A parasite protein family of key importance in *Plasmodium falciparum* malaria immunity and pathogenesis. *Adv Parasitol* 2015;88:51–84. doi: 10.1016/bs.apar.2015.02.004
 29. Weiss GE, Gilson PR, Taechalertpaisarn T, Tham WH, de Jong NW, Harvey KL, et al. Revealing the sequence and resulting cellular morphology of receptor-ligand interactions during *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *PLoS Pathog*. 2015;11(2):e1004670. doi: 10.1371/journal.ppat.1004670
 30. Riglar DT, Richard D, Wilson DW, Boyle

- MJ, Dekiwadia C, Turnbull L, et al. Super-resolution dissection of coordinated events during malaria parasite invasion of the human erythrocyte. *Cell Host Microbe*. 2011;9(1):9–20. doi: 10.1016/j.chom.2010.12.003
31. Tham WH, Healer J, Cowman AF. Erythrocyte and reticulocyte binding-like proteins of *Plasmodium falciparum*. *Trends Parasitol*. 2012;28(1):23–30. doi: 10.1016/j.pt.2011.10.002
32. Beeson JG, Drew DR, Boyle MJ, Feng G, Fowkes FJ, Richards JS. Merozoite surface proteins in red blood cell invasion, immunity and vaccines against malaria. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(3):343–72. doi: 10.1093/femsre/fuw001
33. Alaganan A, Singh P, Chitnis CE. Molecular mechanisms that mediate invasion and egress of malaria parasites from red blood cells. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(3):208–14. doi: 10.1097/MOH.0000000000000334
34. Chen L, Lopaticki S, Riglar DT, Dekiwadia C, Uboldi AD, Tham WH, et al. An EGF-like protein forms a complex with PfRh5 and is required for invasion of human erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *PLoS Pathog*. 2011; 7:e1002199. doi: 10.1371/journal.ppat.1002199
35. Crosnier C, Bustamante LY, Bartholdson SJ, Bei AK, Theron M, Uchikawa M, et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 2011;480:534–37. doi: 10.1038/nature10606
36. Baum J, Chen L, Healer J, Lopaticki S, Boyle M, Triglia T, et al. Reticulocyte-binding protein homologue 5—An essential adhesin involved in invasion of human erythrocytes by *Plasmodium falciparum*. *Int J Parasitol*. 2009;39(3):371–80. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.10.006
37. Dreyer AM, Matile H, Papastogiannidis P, Kamber J, Favuzza P, Voss TS, et al. Passive immunoprotection of *Plasmodium falciparum*-infected mice designates the CyRPA as candidate malaria vaccine antigen. *J Immunol*. 2012;188(12):6225–37. doi: 10.4049/jimmunol.1103177
38. Manske M, Miotto O, Campino S, Auburn S, Almagro-Garcia J, Maslen G, et al. Analysis of *Plasmodium falciparum* diversity in natural infections by deep sequencing. *Nature*. 2012;487(7407):375–9. doi: 10.1038/nature11174
39. Williams AR, Douglas AD, Miura K, Illingworth JJ, Choudhary P, Murungi LM, et al. Enhancing blockade of *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion: Assessing combinations of antibodies against PfRH5 and other merozoite antigens. *PLoS pathogens*. 2012;8(11):e1002991. doi: 10.1371/journal.ppat.1002991
40. Martien R, Adhyatmika A, Irianto ID, Farida V, Sari DP. Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmasetik*. 2012;8(1):133–44. doi: 10.22146/farmasetik.v8i1.24067
41. Ramana LN, Sethuraman S, Ranga U, Krishnan UM. Development of a liposomal nanodelivery system for nevirapine. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):57. doi: 10.1186/1423-0127-17-57
42. Cern A, Marcus D, Tropsha A, Barenholz Y, Goldblum A. New drug candidates for liposomal delivery identified by computer modeling of liposomes' remote loading and leakage. *J Control Release*. 2017;252:18–27. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.02.015
43. Fotoran WL, Santangelo RM, Medeiros MM, Colhone M, Ciancaglini P, Barboza R, et al. Liposomes loaded with *P. falciparum* merozoite-derived protein are highly immunogenic and produce invasion-inhibiting and anti-toxin antibodies. *J Control Release*. 2015;217:121–7. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.045
44. Douglas AD, Williams AR, Illingworth

- JJ, Kamuyu G, Biswas S, Goodman AL, et al. The blood-stage malaria antigen PfRH5 is susceptible to vaccine-inducible cross-strain neutralizing antibody. *Nature communications*. 2011;2:601. doi: 10.1038/ncomms1615
45. Douglas AD, Williams AR, Knuepfer E, Illingworth JJ, Furze JM, Crosnier C, et al. Neutralization of *Plasmodium falciparum* merozoites by antibodies against PfRH5. *J Immunol*. 2014;192(1):245–58. doi: 10.4049/jimmunol.1302045
46. Douglas AD, Baldeviano GC, Lucas CM, Lugo-Roman LA, Crosnier C, Bartholdson SJ, et al. A PfRH5-based vaccine is efficacious against heterologous strain blood-stage *Plasmodium falciparum* infection in aotus monkeys. *Cell Host Microbe*. 2015;17(1):130–9. doi: 10.1016/j.chom.2014.11.017
47. Rodriguez M, Lustigman S, Montero E, Oksov Y, Lobo CA. PfRH5: A novel reticulocyte-binding family homolog of *Plasmodium falciparum* that binds to the erythrocyte, and an investigation of its receptor. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e33300. doi: 10.1371/journal.pone.0003300
48. Tran TM, Ongoiba A, Coursen J, Crosnier C, Diouf A, Huang CY, et al. Naturally acquired antibodies specific for *Plasmodium falciparum* reticulocyte-binding protein homologue 5 inhibit parasite growth and predict protection from malaria. *J Infect Dis*. 2013;209(5):789–98. doi: 10.1093/infdis/jit553

Role of Herbal Plants on Autophagy

Susanti Husen¹, Ronny Lesmana^{2,3}, Hanna Goenawan^{2,3}, Setiawan²

¹Magister Program in Biomedical Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ²Physiology Division, Department of Biomedical Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ³Physiology Molecular Laboratory, Division of Biological Activity, Central Laboratory, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstract

Autophagy is a biomolecular system known to play an important role in cell growth, development as well as defense mechanisms, and is also a physiological approach towards homeostasis maintenance. This phenomenon is an intermediary pathway in the pathogenesis and therapy of various disease types, and is currently a new treatment route in the medical world. Hence, it is necessary to deeply understand the regulations, to prepare a treatment strategy in the future. Conversely, there is a high utilization of drugs, in line with the numerous disease cases in the community. Some limited chemical forms have large but necessary side effects, including anticancer agents. The high incidence of resistance and polypharmacy has been implicated in adverse drug interactions, and exorbitant costs, thus the initiative to return back to natural means. Furthermore, herbal medicines have been used in treatments for thousands of years, prior to the discovery of modern medicine. The various types previously studied have been highly beneficial in various disease cases. This review on researches within the last 5 years identified some herbal research articles in the aspect of autophagy, which was then summarized in a table form. Meanwhile, autophagy has been used for cancer therapy, and many plants have the potential to be therapeutic for various diseases through this pathway. Hence, improving related knowledge adds a new dimension to herbal medicine application in the pharmaceutical industry.

Keywords: Autophagy, herbal, cancer, metabolic diseases, liver injury, neurological disorder

Peran Berbagai Tanaman Herbal pada Autofagi

Abstrak

Autofagi adalah sistem biomolekuler sel yang berperan penting dalam pertumbuhan sel, perkembangan dan mekanisme pertahanan, dan merupakan sebuah cara fisiologis untuk mempertahankan homeostasis. Autofagi digunakan sebagai jalur perantara untuk patogenesis dan terapi berbagai jenis penyakit, dan saat ini autofagi telah menjadi jalan pengobatan baru di dunia medis sehingga regulasi jalur autofagi harus dipelajari lebih dalam untuk mempersiapkan strategi pengobatan di masa depan. Di sisi lain, tingginya pemanfaatan obat-obatan sejalan dengan banyaknya kasus penyakit yang muncul di masyarakat. Beberapa obat kimia memiliki efek samping yang besar tetapi jumlahnya terbatas, misalnya pada obat antikanker. Selain itu, tingginya kasus resistensi obat dan polifarmasi menyebabkan interaksi obat yang merugikan dan biaya obat yang tinggi. Oleh karena itu, pengobatan kini telah kembali ke alam. Herbal telah digunakan sebagai pengobatan selama ribuan tahun sebelum pengobatan modern ditemukan. Berbagai jenis herbal telah dipelajari dan memiliki manfaat yang baik dalam berbagai kasus penyakit di masyarakat. Pada artikel *review* ini, ditelaah artikel-artikel penelitian herbal yang mengambil jalur autofagi dan hasilnya dirangkum dalam bentuk tabel. Studi yang dilakukan dalam kurun waktu 5 tahun terakhir dimasukkan dalam *review* ini. Sampai sekarang, autofagi telah lebih banyak digunakan untuk terapi kanker dibandingkan yang tanpa kanker. Banyak tanaman herbal yang memiliki potensi untuk menjadi terapi berbagai jenis penyakit melalui jalur autofagi. Pengetahuan tentang autofagi menambah dimensi baru pada pengobatan herbal dan dapat diterapkan dalam industri farmasi.

Kata kunci: Autofagi, gangguan metabolisme, gangguan saraf, herbal, kanker, kerusakan hati

Correspondence: dr. Hanna Goenawan, M.Kes., AIFO, PhD., Physiology Division, Department of Biomedical Medical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Sumedang, West Java 45363, Indonesia, email: hanna@unpad.ac.id

Submitted: 25th January 2019, Accepted: 11th June 2019, Published: 29th June 2020

Introduction

Autophagy is a biomolecular process that occurs at cellular level, where the cell performs an activity consuming its own component which is damaged or malfunctioned, without disturbing cell's function and metabolism. Autophagy is the cell's physiological way to grow, develop, defend themselves, and maintain cell homeostasis. Literally, autophagy comes from Greek, namely "auto" means "self" and "phagein" which means "eat". Until now, researchers are studying about autophagy. Some studies such as in the world of cancer, obesity, metabolic syndrome, alzheimer's, parkinsons, and cardiovascular disease are performed worldwide.¹

Initially autophagy was known in 1963 by a biochemical researcher from Belgium named Christian de Duve. A single cell can destroy its own components by covering the membrane, forming a kind of bubble sack (autophagosome), then transferring it to the recycling compartment (lysosomes), to be degraded or destroyed. In 1974, Christian de Duve finally received the Nobel Prize for the treatment category for his discovery of lysosomes. In 2016, Professor Yoshinori Ohsumi from Japan received the Nobel Prize for the world category of medicine, for his findings on autophagy. Professor Yoshinori Ohsumi studied the mechanism of autophagy through yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) as modeling human cells by making artificial mutations of yeast cells, reducing the production of vacuolar degradation enzymes, and simultaneously stimulating autophagy by starving them. Autophagy is controlled by certain proteins that regulate the regulatory process at the level of initiation and formation of autophagosomes.^{2,3}

The autophagy process can provide energy and the recycling process of cell components, as a cell response when facing hunger or other stress. Autophagy can prevent the entry

of bacteria and viruses during an infection. Autophagy also contributes to the process of embryo development and cell division. Cells also use autophagy to degrade the damaged proteins and cell organelles, as a control mechanism to resist the risk of aging, as in sarcopenia.⁴

There are three types of autophagy, namely: macro-autophagy, micro-autophagy, and autophagy chaperone-mediated (CMA). Macro-autophagy is a process to carry the cytoplasmic component to the lysosome through an intermediate double membrane of vesicles, referred to as the autophagosome. In contrast, the cytosolic component is directly taken by the lysosome itself through invagination of the lysosome membrane. Macro and micro-autophagy ingest large structures through selective and non-selective mechanisms. Autophagy chaperone-mediated (CMA) which is a protein translocated across membrane lysosomes in a complex with a companion protein that is recognized by membrane protein lysosomes, resulting in folds and degradation.⁵

Autophagy plays an important role in tumor development, cell death and living metabolism. Autophagy is induced in response to chemotherapy treatments and as an important mechanism for drug resistance. Autophagy has been recognized as a potential target for cancer therapy. This is evidenced by various studies, one of which is the potential of mefloquine to produce anticancer effects on breast cancer cells.⁶

In the cancer's research, autophagy can act as a suppressor or promoter. As a suppressor, autophagy plays an important role to increase oxidative stress, genome instability, and activation of DNA damage responses. Cancer cells also depend on autophagy for survival, due to tumor dependence on the supply of nutrients for the maintenance of rapid cell proliferation. Often, cellular processes such as apoptosis and inflammation are associated

with various type of disease in the hope that autophagy can look for potential biomarkers or drug targets.⁷ Many studies of autophagy are engaged in non-cancer field, such as neurodegenerative (Parkinson's disease, alzheimer's), metabolic syndrome, sarcopenia, cardiovascular disease, and so on. Therefore, the autophagy process can play a role in various types of diseases.

Herbal medicine has been used as a treatment for thousands of years, before modern medicine was discovered. Herbs medicine are a mixture of natural ingredients without addition of synthetic chemicals. Herbal plants can have various functions in the body's metabolism such as antipyretic, analgesic, neuroprotective, sedative, anti-inflammatory, anti-cancer, and immune modulatory. The mechanism of action of herbal plant molecules shows that plant miRNA in food can regulate the expression of target genes in humans. Some studies define miRNA as an intermediary for herbal plants with disease processes in the body.⁸ At present, herbs medicine are widely used by the community as a self-medication. Parts of the plant that can be used including roots, stems, leaves, tubers or another parts of the plant. If it has been processed and processed in such a way, herbal plants (herbal medicines) can have therapeutic benefits. The increase of public interest in herbal plants has spurred the pharmaceutical industry to produce herbal medicines. However, there are lack scientific evidence regarding the benefits of these herbal medicine.

Methods

The articles selection process was an extensive search in electronic databases, i.e., PubMed and Google search engine for articles written in English. The keywords "herbal" and "autophagy" were used in the search. We identify clinical studies done between 2014

and 2019, on autophagy and herbal treatment.

Results

The search resulted in 100 articles, and 20 articles met the requirements and included in the review. Data source explained the herbs medicine in Table 1.

Discussion

Various types of herbal medicine have potential activity to induce autophagy process inside the cells. In the case of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Lycium barbarum polysaccharides* (LBPs) treatment in cell culture can increase autophagic markers (Atg5 and LCIII) and decrease autophagy inhibitor (phosphorylated (p) mTOR and p62). Rat obesity, insulin resistance, liver injury (inflammatory focus and cellular necrosis), oxidative stress (CAT antioxidant enzymes and GPx) also increased. Autophagy can protect self-digestion of intracellular organelles, including lipid droplets (lipophagy) and lipid degradation besides lipolysis.⁹

Harmine in the case of endocrine disorders could induce autophagy and apoptosis by inhibiting Akt/mTOR pathway in B16 cells. B16 cells are murine tumor cell lines used for the study of metastases as models for human skin cancer. The autophagosome formation was stimulated by LC3-II added damage and p16 degeneration in B16 cells, which showed autophagy induction. Cell death and sub-G2 population showed that harmine can cause cell death. In particular, 3-MA, an autophagy inhibitor by inhibiting the cycle of cell cycle prevention and arrest, which indicates that autophagy is important for cell death. In addition, the results show that damage can be inhibited from the AKT and mTOR, which can mediate autophagy.¹⁰

Curcuma longa in the case of acute myocardial infarction suppresses autophagy

Table 1 Mechanisms and Herbal Medicine Compounds that Have Autophagy Activity

No	Name	Cases	Compound	Author	Years	Country
1	Wolfberry	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)	<i>Lycium barbarum polysaccharides</i>	Cong Liu, Jia-Zhi Liao, Pei-Yuan Li	2017	China
2	Muniziqi Granule	Endocrine Disorder and Anticancer	<i>Peganum Harmala</i>	Nan Zou, Yue Wei, Fenghua Li, Yang Yang, Xuemei Cheng and Changhong Wang	2017	China
3	<i>Curcuma longa</i>	Acute Myocardial Infarction	Curcumin	Zhouqing Huang, Bozhi Ye, Zhenyu Dai, Xinlei Wu, Zhongqiu Lu, Peiren Shan And Weijian Huang	2014	China
4	Ginseng	Colorectal Cancer	Protopanaxadiol (PPD)	Hong Ri Jin, Charles H Du, Chong-Zhi Wang, Chun-Su Yuan, Wei Du	2018	United States
5	<i>Paeonia suffruticosa</i> root bark	Pancreatic Cancer	Paeonol (Pae), Paeoniflorin (PF), Gallic Acid (GA), and Penta-O-Galloyl-B-D-Glucose Hydrate (5GG)	Yu-Huei Liu, Yui-Ping Weng, Hsin-Ying Tsai, Chao-Jung Chen, Der-Yen Lee, Ching-Liang Hsieh, Yang-Chang Wu, Jung-Yaw Lin	2018	China
6	<i>Ginkgo biloba</i>	Alzheimer's Disease	Ginkgolide A, Bilobalide, and Flavonoids	Qin Yiren, Zhang Yu, Tomic Inge, Hao Wenlin, Menger Michael D, Liu Chunfeng, Fassbender Klaus, Liu, Yang	2018	Germany
7	<i>Uncaria rhynchophylla</i>	Parkinson's Disease	6-hydroxydopamine (6-OHDA)	Yu-Long Lan, Jun-Jun Zhou, Jing Liu, Xiao-Kui Huo, Ya-Li Wang, Jia-Hao Liang, Jian-Chao Zhao, Cheng-Peng Sun, Zhen-Long Yu, Lin-Lin Fang, Xiang-Ge Tian, Lei Feng, Jing Ning, Bao-Jing Zhang, Chao Wang, Xin-Yu Zhao, Xiao-Chi Ma	2018	China
8	<i>Raphanus sativus</i>	Lymphoma	Sulforaphene (LFS-01)	Haina Wang, Fuqiang Wang, Sijin Wu, Zhiheng Liu, Tingting Li, Lei Mao, Jie Zhang, Cheng Li, Caigang Liu, Yongliang Yang	2018	China
9	<i>Astragali Mongolici</i>	Graves' Orbitopathy	Astragaloside IV	Hong Li, Yali Zhang, Jie Min, Long Gao, Ren Zhang, Yucheng Yang	2017	China
10	<i>Polygonum cuspidatum</i>	Ischemic Heart Diseases	Resveratrol	Dawei Wang, Weiqing Yu, Yuntao Liu, Guofu Zhong, Zhen Zhao, Xia Yan, and Qing Liu	2017	China
11	Radix <i>Stephaniae tetrandrae</i>	Breast Cancer Cells	Tetrandrine	Vincent Kam Wai Wong, Wu Zeng, Juan Chen, Xiao Jun Yao, Elaine Lai Han Leung, Qian Qian Wang, Pauline Chiu, Ben C. B. Ko4 and Betty Yuen Kwan Law	2017	China

Table 1 Mechanisms and Herbal Medicine Compounds that Have Autophagy Activity (continued)

No	Name	Cases	Compound	Author	Years	Country
12	<i>Pogostemon cablin</i>	Colorectal Carcinoma	Pogostone	Zhi-Xing Cao, Yu-Ting Yang, Si Yu, Yu-Zhi Li, Wen-Wen Wang, Jing Huang, Xiao-Fang Xie, Liang Xiong, Song Lei, Cheng Peng	2016	China
13	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	Lung Cancer	Licochalcone A	Zheng-Hai Tang, Xin Chen, Zhao-Yu Wang, Ke Chai, Ya-Fang Wang, Xiao-Huang Xu, Xiao-Wen Wang, Jia-Hong Lu, Yi-Tao Wang, Xiu-Ping Chen & Jin-Jian Lu	2016	China
14	<i>Gnetum cleistostachyum</i>	Bladder Cancer	Isorhapontigenin	Yuguang Liang, Junlan Zhu, Haishan Huang, Daimin Xiang, Yang Li, Dongyun Zhang, Jingxia Li, Yulei Wang, Honglei Jin, Guosong Jiang, Zeyuan Liu, and Chuanshu Huang	2016	China
15	Nutmeg	Sarkopenia	Macelignan	Yuni Susanti Pratiwi, Ronny Lesmana, Hanna Goenawan, Nova Sylviana, Iwan Setiawan, Vita Murniati Tarawan, Keri Lestari, Rizky Abdulah, Lazuardhi Dwipa, Ambrosius Purba, and Unang Supratman	2018	Indonesia
16	<i>Sigesbeckia orientalis</i>	Rheumatoid Arthritis	Pimarenoids and Sequiterpenes.	Qian Ru Zhang, Zhang Feng Zhong, Wei Sang, Wei Xiong, Hong Xun Tao, Guan Ding Zhao, Zhi Xin Li, Qiu Shuo Ma, Anfernee Kai Wing Tse, Yuan Jia Hu, Hua Yu, Yi Tao Wang	2019	China
17	<i>Murraya koenigii</i>	Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)	Carbazole Alkaloids	Tanyarath Utaipan, Anan Athipornchai, Apichart Suksamrarn, Canussanun Jirachotikoon, Xiaohong Yuan, Monthon Lertcanawanichakul, Warangkana Chunglok	2016	Japan
18	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	Melanoma	7-Hydroxydehydronuciferine	Pei-Fang Wu, Chien-Chih Chiu, Chung-Yi Chen and Hui-Min David Wang	2015	Taiwan
19	<i>Aster tataricus</i>	Hepatotoksis	CyclopeptideAstin B	Li Wang, Ming-Dan Li, Pei-Pei Cao, Chao-Feng Zhang, Fang Huang, Xiang-Hong Xu, Bao-Lin Liu, Mian Zhang	2014	China
20	<i>Bupleurum chinense</i>	Fever and Chill	Saikosaponins	Betty Yuen-Kwan Law, Jing-Fang Mo and Vincent Kam-Wai Wong	2014	China

(LC3B II / LC3B I ratio) in H9c2 myocytes and increases cell survival.¹¹ Ginseng plants containing protopanaxadiol (PPD) can increase cell death by inhibiting autophagy or suppressing Mcl-1, inhibiting gene expression involved in fatty acid biosynthesis and cholesterol and inducing synergistic cancer cell death with cerulentine fatty acid synthase inhibitors. In addition, PPD can directly suppress ER and cause lipid imbalance.¹²

In the case of pancreatic cancer, *Paeonia suffruticosa* (PS) can stimulate the endoplasmic reticulum stress to affect the mitochondrial membrane thereby increasing the amount of autophagosome, inhibiting their degradation, inducing autophagy and cell apoptosis. In addition, a decrease in proteostasis by PS causes changes in the actin cytoskeleton, decreased cell motility, and disrupts the development of the cell cycle. In contrast, scavengers of ROS partially reverse the degradation of peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B (PPIB) through a portion of PS, ER protein for protein folding, indicating that the production of ROS by PS becomes the end of mitophagy PS and end of cell apoptosis. However, administering oral PS alone or in combination with an anticancer drug gemcitabine can inhibit tumor growth in xenograft models without affecting body weight.¹³

Ginkgo biloba can be used to treat alzheimer's cases. *Ginkgo biloba* extract elicit protective tau protein (p-Tau) through the autophagy-lysosomal pathway and reduces cerebral p-Tau level and prevents alzheimer diseases pathogenesis. p-Tau accumulated in the mouse brain, when the key autophagic component, ATG7, was ablated in the forebrain neurons. Autophagy-enhancing interventions decreased the protein level of cerebral p-Tau in the tau-transgenic mouse brain. The cerebral p-Tau was decreased and the cognitive deficit was attenuated.¹⁴

Uncaria rhynchophylla extract (URE)

inhibits HSP90 expression and reverses apoptosis and autophagy cells by inducing MPP+ and increases expression of Bcl-2, Cyclin D1, p-ERK, p-PI3K p85, PI3K p110 α , p-AKT, and LC3-I and reduce caspase 3, Bax, p-JNK, p-p38, and LC3-II. URE can reduce the apoptosis ratio and increase the transmembrane potential of mitochondria. So that URE therapy can improve Parkinson's disease and behavioral disorders.¹⁵

Lymphoma can be treated with sulforaphene (LFS-01). LFS-01 is the main chemical element of *Raphanus sativus*. LFS-01 inhibits the mTOR pathway by inhibiting AMPK which can damage mediated mitophages. Assembling apoptotic vacuoles and autophagy at LFS-01 exposure to maintain Nrf2 in the nucleus has an effect on increasing regulation of p62/SQSTM1, an important structural component of autophagosomes during the mitophagic process. In addition, the Transcriptomy study confirmed that 15 autophagy-related genes such as p62/SQSTM1, VCP and BCL2 were differently expressed after LFS-01 treatment. So, LFS-01 triggers mitophagic cell death through p62 over expression mediated by AMPK activation.¹⁶

Other herbal medicine is Radix Astragali Mongolici, containing the main active ingredient is Astragaloside IV (AS-VI) which has the potential to treat Graves' orbitopathy (GO). AS-IV can stimulate inflammatory cytokine mRNA expression interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , and MCP-1) in cultured orbital fibroblasts. The increase in inflammatory cytokines using the expression Beclin-1 and Atg-5 and the conversion of LC3-I to LC3-II was induced by an increase in autophagy activity thereby increasing autophagy, as well. Pretreatment with autophagy 3-MA and bafilomycin A1 inhibitors, or silencing proteins related to autophagy Beclin-1 and Atg-5, prevents inflammation of IL-1 β -induced orbital fibroblasts, while pretreatment with rapamycin autophagy activator has the opposite

effect. These data indicate that autophagy is involved in the inflammation of GO orbitals.¹⁷

Autophagy in ischemic heart diseases inhibiting atherosclerosis progression and reducing cell death during the ischemic phase. Crucial role of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) induced autophagy in maintaining cellular homeostasis under conditions of energy deprivation. AMPK is a sensitive indicator of cellular energy status through the detection of decreased ATP and a high ratio of AMP/ATP. In the context of myocardial ischemia, AMPK is activated by low ATP, further inducing the subsequent autophagy. Emerging evidence indicates that AMPK modulates the initiation of autophagy. Moreover, another signaling pathway through which AMPK phosphorylates Beclin-1 and then induces the Beclin-1-VPS34-VPS15 complex (PI3K complex) to promote the initiation of autophagy. Low dose resveratrol improved survival both in H9c2 cardiac myoblast cells and in the rat myocardium in response to I/R injury. Resveratrol may play a beneficial role in reversing remodeling of the myocardium after infarction through promoting autophagic activity mediated by enhancement of the AMP kinase pathway.¹⁸

Tetrandrine (Tet) from *Radix Stephaniae tetrandrae*, can stimulate increased the flux and autophagic formation of autophagosomes in breast cancer cells. Tetrandrine induces autophagy by inactivating mTOR and calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase-b (CaMKK-b), 5' AMP-activated protein kinase (AMPK) independently.¹⁹ In other cancer cases, pogostone as an important ingredient of pogostemon cablin has bioactivity as anti-colorectal tumor property by inducing autophagy and apoptosis in the human colorectal cancer cells. Pogostone induces autophagy and apoptosis by reducing AKT/mTOR phosphorylation and by regulating the expression of LC3-II, caspase-7 and caspase-3.²⁰

Licochalcone A (LCA) is a flavonoid isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. LCA has an anti-cancer effect on small cell lung cancer cells (NSCLC) by reducing cell viability, increasing the release of lactic dehydrogenase, and stimulating apoptosis and autophagy. After treatment with LCA there was an increase in the expression of modification of the protein 3 chain associated with phosphatidylethanolamine protein-related microtubules (LC3-II) and the formation of punta GFP-LC3, two markers of autophagi. In addition, LCA increases protein expression related to endoplasmic reticulum stress, such as binding of immunoglobulin proteins and homologous C / EBP (CHOP) proteins.²¹

Isorhapontigenin (ISO) isolated from *Gnetum cleistostachyum*, induced autophagy and inhibit bladder cancer growth through MAPK8-JUN dependent transcriptional induction of SESN2.²² *Pala* (nutmeg) in the case of sarcopenia is useful for improving and maintaining muscle mass by inhibiting autophagy activity. Nutmeg can increase levels of serine protein/threonine kinase (AKT), activation of rapamycin (mTOR) mammal targets, stimulate myogenesis, regeneration processes, and maintain muscle mass through the IGF-AKT-mTOR pathway. In addition, nutmeg can prevent reduced muscle wasting in the soleus muscle by inhibiting autophagy activity during aging.²³

Chronic inflammation and joint damage in RA can be overcome through autophagy which regulates apoptotic resistance and hyperplasia in synovial fibroblasts so that it induces osteoclast-mediated bone resorption through citrullinated peptide transport to the MHC compartment. RASFs show apoptotic resistance was associated with autophagy induction by increasing ATG expression in Beclin1 and LC3 conversion in response to ER pressure. Increased levels of autophagy in RASFs correlate with a decrease in CCAAT/enhancer binding protein and homologous

protein level (CHOP) compared to OA synovial fibroblast (OASFs).^{24, 25}

Leaf *M. koenigii* has the properties of chemotherapeutic agents namely mahanine and isomahanine, by inducing apoptosis and stimulating the expression of autophagosome marker microtubules associated with protein 1 light chain 3, type II (LC3B-II). Both carbazole alkaloids caused an increase in accumulation of p62/sequestosome1 (p62/SQSTM1), with LC3B-II expression and caspase-3 cleaving thus inhibiting autophagic flux. Therefore, *M. koenigii* leaves can be used as anticancer therapy for OSCC (oral squamous cell carcinoma cells) cases.²⁶

7-hydroxydehydronuciferine (7-HDNF) isolated from *Nelumbo nucifera* Gaertn. leaves, is useful as an anticancer by inhibiting the growth of melanoma tumors in vivo and in vitro. The 7-HDNF effect through the process of autophagocytosis and Acidic Vesicular Organelles (AVO) as an autophagy marker was observed by staining the lysosomotropic agent. The autophagy response was eligible by LC3-II and ATG induction, followed by detection of AVO formation and LC3-II recruitment processed into autophagosomes.²⁷

Aster tataricus from Siberia grows on well drained soil under full sun. Plants can spread aggressively with rhizomes in optimal growth conditions. Astins (including astin B) isolated from *Aster tataricus*, showed hepatotoxic properties in vivo and in vitro studies. In L-02 cells, autophagy is characterized by acid-vesicular fluorescence, increases LC3-II and decreases p62 expression. Autophagy is further supported by increased cytotoxicity and caspase-3 splitting after treatment with caspase inhibitors.²⁸

The last medicinal herbal plant is Chaihu, which is from the dried root of *Bupleurum chinense* DC. Chaihu has an active component of saikosaponins which acts as an immune module, antiviral, antipyretic, hepatoprotective, anticancer, sedative, and an analgesic effect.

Saikosaponin suppresses the production of cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) in the hypothalamus and stimulates the release of antipyretic substances. Saikosaponin also has a strong anti-endotoxin effect by reducing the increase in body temperature. This can occur because of cellular homeostasis regulated by autophagy.²⁹

Conclusion

Autophagy plays a role in keeping the body healthy and prime with herbal medicine. Autophagy can be likened to a cell recycling plant that is in our body that provides great benefits. If there is no autophagy, our body will be filled with garbage from the body's own cells. However, further research is needed to study the biomolecular effects of oral herbal medicine on cell function and metabolism. The knowledge about autophagy adds a new dimension to herbal medicine and can be applied in the pharmaceutical industry.

Funding

This literature review was supported by Universitas Padjadjaran and funded by The Indonesian Ministry of Research, Technology, and Higher Education for Grant-in-Aid PUPT (*Program Unggulan Perguruan Tinggi*, 3670/UN.6.C/LT/2018) 2018 to Ronny Lesmana.

Conflict of Interest

All the authors have agreed on the paper's contents. The authors have no conflict of interest.

References

1. Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y, Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: Lessons from yeast. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10:

- 458–68. doi: 10.1038/nrm2708
2. Sedwick C, Yoshinori Ohsumi: Autophagy from beginning to end. *J Cell Biol.* 2012; 197(2):164–5. doi: 10.1083/jcb.1972pi
 3. Nakatogawa H, Ishii J, Asai E, Ohsumi Y. Atg4 recycles inappropriately lipidated Atg8 to promote autophagosome biogenesis. *Autophagy.* 2012;8(2):177–86. doi: 10.4161/auto.8.2.18373
 4. Jiao J, Demontis F. Skeletal muscle autophagy and its role in sarcopenia and organismal aging. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;34:1–6. doi: 10.1016/j.coph.2017.03.009
 5. Glick D, Barth S, Macleod K.F. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms. *J Pathol.* 2010;221(1):3–12. doi: 10.1002/path.2697
 6. Sharma N, Thomas S, Golden EB, Hofman FM, Chen TC, Petasis NA, et al. Inhibition of autophagy and induction of breast cancer cell death by mefloquine, an antimalaria agent. *Cancer Lett.* 2012; 326(2):143–54. doi: 10.1016/j.canlet.2012.07.029
 7. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, Vicencio JM, Crriollo A, Maiuri MC, et al. Anti- and pro-tumor functions of autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1793(9):1524–32. doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.01.006
 8. Sala-Cirtog M, Marian C, Anghel A. New insights of medicinal plant therapeutic activity—The miRNA transfer. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:228–32. doi: 10.1016/j.biopha.2015.08.016
 9. Liu C, Liao JZ, Li PY. Traditional chinese herbal extracts inducing autophagy as a novel approach in therapy of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1964–73. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1964
 10. Zou N, Wei Y, Li F, Yang Y, Cheng X, Wang C. The inhibitory effects of compound Muniziqi granule against B16 cells and harmine induced autophagy and apoptosis by inhibiting Akt/mTOR pathway. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):517–23. doi: 10.1186/s12906-017-2017-4
 11. Huang Z, Ye B, Dai Z, Wu X, Lu Z, Shan P, et al. Curcumin inhibits autophagy and apoptosis in hypoxia/reoxygenation-induced myocytes. *Mol Med Rep.* 2015; 11(6):4678–84. doi: 10.3892/mmr.2015.3322
 12. Jin HR, Du CH, Wang CZ, Yuan CS, Du W. Ginseng metabolite protopanaxadiol interferes with lipid metabolism and induces endoplasmic reticulum stress and p53 activation to promote cancer cell death. *Phytother Res.* 2019;33(3):610–7. doi: 10.1002/ptr.6249
 13. Liu YH, Weng YP, Tsai HY, Chen CJ, Lee DY, Hsieh CL, et al. Aqueous extracts of paeonia suffruticosa modulates mitochondrial proteostasis by reactive oxygen species-induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer cells. *Phytomedicine.* 2018;46:184–92. doi: 10.1016/j.phymed.2018.03.037
 14. Qin Y, Zhang Y, Tomic I, Hao W, Menger MD, Liu C, et al. *Ginkgo biloba* extract egb 761 and its specific components elicit protective protein clearance through the autophagy-lysosomal pathway in tau-transgenic mice and cultured neurons. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(1):243–63. doi: 10.3233/JAD-180426
 15. Lan YL, Zhou JJ, Liu J, Huo XK, Wang YL, Liang JH, et al. *Uncaria rhynchophylla* ameliorates parkinson's disease by inhibiting hsp90 expression: Insights from quantitative proteomics. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(4):1453–64. doi: 10.1159/000490837
 16. Li H, Zhang Y, Min J, Gao L, Zhang R, Yang Y. Astragaloside IV attenuates orbital inflammation in graves' orbitopathy through suppression of autophagy. *Inflamm*

- Res. 2018;67(2):117–27. doi: 10.1007/s00111-017-1100-0
17. Wang D, Yu W, Liu Y, Zhong G, Zhao Z, Yan X, et al. Roles of autophagy in ischemic heart diseases and the modulatory effects of chinese herbal medicine. *Am J Chin Med*. 2017;45(7):1401–19. doi: 10.1142/S0192415X17500768
18. Wong VKW, Zeng W, Chen J, Yao XJ, Leung ELH, Wang QQ, et al. Tetrandrine, an activator of autophagy, induces autophagic cell death via PKC- α inhibition and mTOR-dependent mechanisms. *Front Pharmacol*. 2017;8:351–4. doi: 10.3389/fphar.2017.00351
19. Cao ZX, Yang YT, Yu S, Li YZ, Wang WW, Huang J, et al. Pogostone induces autophagy and apoptosis involving PI3K/Akt/mTOR axis in human colorectal carcinoma HCT116 cells. *J Ethnopharmacol*. 2017;202:20–7. doi: 10.1016/j.jep.2016.07.028
20. Tang ZH, Chen X, Wang ZY, Chai K, Wang YF, Xu XH, et al. Induction of C/EBP homologous protein-mediated apoptosis and autophagy by Licochalcone A in non-small cell lung cancer cells. *Sci Rep*. 2016;6:262241. doi: 10.1038/srep26241
21. Liang Y, Zhu J, Huang H, Xiang D, Li Y, Zhang D, et al. SESN2/Sestrin 2 induction-mediated autophagy and inhibitory effect of Isorhapontigenin (ISO) on human bladder cancers. *Autophagy*. 2016;12(8):1229–39. doi: 10.1080/15548627.2016.1179403
22. Pratiwi YS, Lesmana R, Goenawan H, Sylviana N, Setiawan I, Tarawan VM, et al. Nutmeg extract increases skeletal muscle mass in aging rats partly via IGF1-AKT-mTOR pathway and inhibition of autophagy. *Hindawi. Evid Based Complementary Altern Med*. 2018:2810840. doi: 10.1155/2018/2810840
23. Zhang QR, Zhong ZF, Sang W, Xiong W, Tao HX, Zhao GD, et al. Comparative comprehension on the anti-rheumatic chinese herbal medicine *Siegesbeckiae Herba*: combined computational predictions and experimental investigations. *J Ethnopharmacol*. 2019;228:200–9. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.023
24. Dai, Y, Hu S. Recent insights into the role of autophagy in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):403–10. doi: 10.1093/rheumatology/kev337
25. Utaipan T, Athipornchai A, Suksamrarn A, Jirachotikoon C, Yuan X, Lertcanawanichakul M, et al. Carbazole alkaloids from *Murraya koenigii* trigger apoptosis and autophagic flux inhibition in human oral squamous cell carcinoma cells. *J Nat Med*. 2017;71(1):158–69. doi: 10.1007/s11418-016-1045-6
26. Wu PF, Chiu CC, Chen CY, Wang HM. 7-Hydroxydehydronuciferine induces human melanoma death via triggering autophagy and apoptosis. *Exp Dermatol*. 2015;24(12):930–5. doi: 10.1111/exd.12805
27. Wang Li, Li MD, Cao PP, Zhang CF, Huang F, Xu XH, et al. Astin B, a cyclic pentapeptide from *Aster tataricus*, induces apoptosis and autophagy in human hepatic L-02 cells. *Chem Biol Interact*. 2014;223:1–9. doi: 10.1016/j.cbi.2014.09.003
28. Law BY, Mo JF, Wong VK. Autophagic effects of *Chaihu* (dried roots of *Bupleurum Chinense DC* or *Bupleurum Scorzoneraefolium WILD*). *Chin Med*. 2014;11(9):21–9. doi: 10.1186/1749-8546-9-21