

Studi Efektivitas Profilaksis Cefazolin terhadap Pertumbuhan Koloni Bakteri Pascaoperasi: Studi pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *Grade II* di RSUD dr. Saiful Anwar Malang

Thomas E. C. J. Huwae¹, Rasyidin Rumlus², Wijaya Kartanegara²,
Dewi Santosaningsih³, Anita Purnamayanti², Agustinus Santoso⁴, Rika Yulia²

¹Departemen Ortopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia, ²Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ³Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia, ⁴Departemen Farmakologi Klinik, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Abstrak

Penggunaan antibiotik profilaksis sebelum tindakan bedah telah terbukti dapat mengurangi angka kejadian infeksi setelah operasi. Antibiotik profilaksis dianjurkan hanya untuk tindakan dengan kejadian infeksi yang tinggi dan tindakan dengan konsekuensi infeksi yang sangat serius. Kasus patah tulang terbuka merupakan kejadian infeksi yang sangat serius. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas profilaksis cefazolin terhadap pertumbuhan koloni bakteri 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi. Metode pada penelitian ini merupakan metode observasional secara kohort prospektif yang dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama Januari–Juni 2018 dan pengambilan sampel menggunakan *total sampling*. Penilaian efektivitas cefazolin berdasarkan pertumbuhan jumlah koloni bakteri dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik. Hasil pemeriksaan kultur luka operasi pada 30 subjek *grade I* dan *grade II*, terdapat 43 koloni bakteri positif yaitu *coagulase-negative Staphylococcus* dari total 43 koloni bakteri yang tumbuh sehingga mencapai sensitivitas (100%) pada 24 jam pascaoperasi, sedangkan pemeriksaan kultur 48 jam dan 72 jam pascaoperasi tidak terdapat pertumbuhan bakteri. Penggunaan profilaksis cefazolin efektif dalam menurunkan pertumbuhan koloni bakteri 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi.

Kata kunci: Antibiotik profilaksis, cefazolin, patah tulang terbuka

Effectiveness of Cefazolin Prophylaxis on the Growth of Postoperative Bacterial Colony: Study on *Grade I* and *Grade II* Open Fracture Patients at Saiful Anwar General Hospital

Abstract

The use of prophylactic antibiotics before surgery has been shown to reduce the incidence of postoperative infection. Prophylactic antibiotics are recommended only for procedures with high infection incidence and procedures with very serious infection consequences. The case of open fractures has a very serious infection risk. The purpose of this study was to find out the effectiveness of cefazolin prophylaxis against bacterial colony growth of 24 hours, 48 hours, and 72 hours postoperatively. This was a prospective cohort study conducted in RSUD dr. Saiful Anwar Malang from January to June 2018 using total sampling. Assessment of cefazolin effectiveness was based on the amount of bacterial colony growth and bacterial sensitivity growth to antibiotics. On the examination result of wound culture on 30 *grade I* and *II* subjects after 24 hours, 48 hours, and 72 hours postoperatively, there were 7 positive isolated specimens of *coagulase-negative Staphylococcus* with bacterial colony of 7 (100%) for 24 hours postoperatively while culture examination for 48 hours and 72 hours postoperatively did not have bacterial growth (100% sensitivity). It was concluded that the use of cefazolin prophylaxis was effective in reducing the growth of bacterial colony for 24 hours, 48 hours, and 72 hours postoperatively.

Keywords: Cefazolin, open fractures, prophylaxis antibiotic

Korespondensi: dr. Thomas E. C. J. Huwae, Sp.OT(K), Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang, Malang, Jawa Timur 65111, Indonesia, dan Staf Medis Fungsional (SMF) Bedah Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur 65145, Indonesia, *email:* thomashuwae90@gmail.com
Naskah diterima: 3 Agustus 2018, Diterima untuk diterbitkan: 19 Agustus 2019, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

Antibiotik profilaksis bedah adalah penggunaan antibiotik sebelum, selama, dan paling lama 24 jam pascaoperasi pada kasus yang secara klinis tidak memperlihatkan tanda infeksi dengan tujuan mencegah terjadinya infeksi luka daerah operasi.¹ Pemberian antibiotik profilaksis sebelum tindakan operasi harus dilakukan (sesuai indikasi, contohnya pada operasi patah tulang terbuka *grade* I dan II) karena terbukti dapat mengurangi angka kejadian infeksi setelah operasi. Tetreault *et al.* (2014) melaporkan bahwa penggunaan profilaksis pada operasi terkontaminasi dapat menurunkan infeksi luka operasi dini sekitar 60% dibandingkan dengan tidak diberikan antibiotik profilaksis atau plasebo.² Apabila antibiotik profilaksis tidak segera diberikan, maka hal tersebut dapat meningkatkan risiko infeksi sehingga berdampak pada munculnya sepsis, peningkatan mortalitas, morbiditas, biaya pengobatan dan lama perawatan pasien di rumah sakit. Sepsis merupakan salah satu komplikasi infeksi sistemik dari patah tulang terbuka jika tidak diberikan antibiotika segera mungkin. Abdel dan Peter (2018) melaporkan bahwa lama pemberian antibiotik profilaksis >72 jam dibandingkan <72 jam tidak berbeda signifikan terhadap risiko komplikasi sepsis.³ Selanjutnya, berdasarkan laporan Amerika Serikat, kerugian biaya mencapai 400–2600 dolar per luka operasi sekitar 130–480 juta dolar per tahun saat tidak diberikan antibiotik profilaksis. Infeksi pascaoperasi di Indonesia akibat tidak diberikan antibiotik profilaksis akan memperpanjang waktu perawatan di rumah sakit antara 15–19 hari.⁴ Oleh karena itu, antibiotik profilaksis harus diberikan untuk mengurangi risiko infeksi dan dampak yang akan terjadi.⁵

Patah tulang terbuka merupakan kepatahan fragmen tulang yang berhubungan dengan lingkungan luar melalui kulit, sehingga terjadi pencemaran kuman yang dapat menimbulkan

komplikasi berupa infeksi.⁴ Matos *et al.* (2014) melaporkan klasifikasi resiko infeksi patah tulang terbuka berdasarkan kerusakan jaringan kulit, dari 66 pasien akibat kecelakaan lalu lintas, terdapat *grade* I risiko infeksi sebesar 3,12%, *grade* II 26,56% dan *grade* III 35,94%.⁶

Sefalosporin generasi pertama yaitu cefazolin direkomendasikan sebagai antibiotik pilihan pada patah tulang terbuka baik *grade* I sampai III. Hal ini karena antibiotik tersebut memiliki aktivitas pada bakteri gram positif *Staphylococcus aureus*, meskipun cefazolin juga efektif terhadap beberapa bakteri gram negatif.⁷ O'Brien *et al.* (2014) menjelaskan bahwa lama pemberian antibiotik profilaksis selama 5 sampai 10 hari tidak terbukti dapat memberikan efikasi pada antibiotik tersebut. Oleh sebab itu, disarankan bahwa pemberian antibiotik profilaksis dilakukan selama 72 jam dan dapat dilakukan pemberian ulang dalam jangka waktu pendek selama 24 jam pada patah tulang terbuka, namun pemberian antibiotik profilaksis dalam jangka waktu ≤ 24 yang bertujuan untuk mencegah risiko infeksi pascaoperasi pada patah tulang terbuka tidak berbeda signifikan terhadap efektivitas antibiotik profilaksis dibandingkan selama 72 jam dan 5–10 hari.^{8,9} Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) (2011) merekomendasikan pemberian antibiotik profilaksis pada patah tulang terbuka *grade* I dan II selama 24 jam. Patah tulang terbuka *grade* III diberikan selama 72 jam atau tidak lebih dari 24 jam untuk cedera jaringan lunak.¹⁰ Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efektivitas profilaksis cefazolin terhadap pertumbuhan koloni bakteri 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi pada pasien patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Metode

Studi ini menggunakan metode observasional

analitik, bersifat kohort. Sampel penelitian adalah pasien patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II yang menjalani tindakan operasi ortopedik di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien menjalani tindakan operasi ortopedik patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II dan mendapatkan terapi profilaksis cefazolin. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang pada saat menjalani pembedahan sedang menderita infeksi akut lain, pasien merupakan rujukan dari rumah sakit lain dan sudah mendapatkan antibiotik, pasien alergi dengan cefazolin, pasien dengan *multiple* trauma seperti cedera kepala, pasien menolak untuk dimasukkan sebagai sampel penelitian setelah diberikan *informed consent*.

Prosedur pemberian antibiotik profilaksis dilakukan dengan berdasar pada Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 8 Tahun 2015 yaitu antibiotik profilaksis diberikan selama 30–60 menit sebelum insisi dimulai, dosis 2 g selama 24 jam lalu dilanjutkan 1 g setiap 8 jam selama 24 jam, rute pemberian intravena. Prosedur pemeriksaan mikrobiologi pada penelitian ini adalah pengambilan sampel, pewarnaan bakteri gram-positif atau gram-negatif, kultur bakteri, dan yang terakhir uji kepekaan terhadap cefazolin. Tahap pertama, sebelum pengambilan *swab* menggunakan kapas lidi steril pada *medium transport* amies, luka operasi mula-mula dibersihkan dengan menggunakan cairan normal salin steril lalu dilakukan *swab*, dimasukkan ke dalam tabung reaksi BHI steril, kemudian dilakukan pemeriksaan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Tahap kedua, dilakukan pewarnaan bakteri gram-positif atau gram-negatif. Apabila hasil identifikasi terdapat bakteri *coccus* gram positif, maka perlu diuji lebih lanjut apakah jenis *coccus* positif (*Staphylococcus aureus*) atau *streptococcus* dengan menggunakan reagen H₂O₂, sementara reagen *test latex* digunakan untuk melihat *coccus* gram positif

(*Staphylococcus aureus*) atau *coccus* gram negatif (*coagulase-negative Staphylococcus*). Untuk mengidentifikasi bakteri *coccus* gram negatif, perlu dilakukan uji *microbact*. Untuk menentukan jenis dari bakteri *coccus* negatif, dilakukan uji oksidase dengan larutan NaCl yang terbentuk suspensi yang setara dengan kekeruhan 0,5 mc Farland. Selanjutnya, dihitung jumlah pertumbuhan koloni bakteri menggunakan *coloni counter* dan dilakukan uji kepekaan bakteri terhadap cefazolin.

Analisis data dalam penelitian ini yaitu menggunakan uji statistik *one-way* Anova. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dengan nomor 400/167/K.3/302/2017 dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang.

Hasil

Selama periode pengambilan data, terdapat 56 pasien patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II, namun sebanyak 26 pasien tidak masuk ke dalam kriteria inklusi sebab pasien merupakan rujukan dari rumah sakit lain dan sudah mendapatkan antibiotik sebelumnya. Dengan demikian, jumlah pasien yang terlibat dalam penelitian ini sebanyak 30 pasien.

Profil karakteristik pasien

Profil awal pasien patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II di RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan lokasi patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II masing-masing dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Hasil kultur *swab* luka yang dilakukan pada saat 24 jam pascaoperasi menunjukkan bahwa dari 27 pasien patah tulang panjang terbuka *grade* I, 7 pasien (25,9%) ditemukan kolonisasi bakteri yang seluruhnya bakteri *coccus* (*coagulase-negative Staphylococcus*) gram-positif. Tidak ditemukan kolonisasi bakteri batang (*Acinetobacter lwoffii*, *Klebsiella spp.*) gram negatif pada pasien tersebut. Pun

Tabel 1 Karakteristik Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *II* yang Menjalani Tindakan Operasi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang

Karakteristik	Nilai	
	<i>Grade I</i> (n=27)	<i>Grade II</i> (n=3)
Jenis Kelamin		
Pria (%)	74,1	66,7
Wanita (%)	25,9	33,3
Mekanisme Trauma		
Kecelakaan lalu lintas (%)	88,8	0
Kecelakaan kerja (%)	11,1	100
Usia (Rata-Rata)	39,9	40,3

Tabel 2 Lokasi Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *II*

Karakteristik	Nilai	
	<i>Grade I</i> (n=27)	<i>Grade II</i> (n=3)
Lengan Atas	0	1
Lengan Bawah	0	0
Tungkai Atas	10	0
Tungkai Bawah	17	2

demikian pada 3 pasien patah tulang panjang terbuka *grade II*, tidak ditemukan kolonisasi bakteri. Hasil identifikasi bakteri dari kultur *swab* luka pasien patah tulang panjang terbuka *grade I* dan *grade II* 24 jam pasca operasi dapat dilihat pada Tabel 3 dan Tabel 4.

Kepekaan bakteri terhadap cefazolin
Kepekaan bakteri terhadap cefazolin yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 5. Data yang disajikan dalam tabel ini hanya kategori sensitif, tidak termasuk kategori intermediet ataupun resisten. Kepekaan bakteri terhadap cefazolin diperoleh dari jumlah isolat yang sensitif terhadap cefazolin dibagi dengan

jumlah seluruh isolat hasil uji sensitivitas bakteri terhadap cefazolin baik yang sensitif, intermediet dan resisten.

Data dalam Tabel 5 menunjukkan hasil uji kepekaan berdasarkan jumlah koloni yang tumbuh setelah pemberian profilaksis cefazolin pada 24 jam pascaoperasi sejumlah 7 isolat dengan identifikasi satu jenis bakteri (*conts*). Sementara itu, pada 48 dan 72 jam pascaoperasi tidak ditemukan pertumbuhan koloni bakteri gram positif atau negatif.

Pada Tabel 6, ditunjukkan perbandingan efektivitas setelah pemberian profilaksis cefazolin pada 24 jam vs 48 jam, 24 jam vs 72 jam, dan 48 jam vs 72 jam pascaoperasi

Tabel 3 Profil Jumlah Koloni Bakteri Berdasarkan Hasil Kultur Luka Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I* dan *II* Sebelum Operasi dan 24 Jam Pascaoperasi

Bakteri	Jenis Bakteri	Sebelum Operasi		Setelah Operasi	
		Jumlah Isolat	%	Jumlah Isolat	%
Gram +	<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>	7	21,21	7	100
	<i>Staphylococcus aureus</i>	24	72,73	0	0
Gram -	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	3,03	0	0
	<i>Klebsiella spp.</i>	1	3,03	0	0
Total		33*	100	7	100

Keterangan: *Hasil identifikasi *swab* luka pasien ditemukan kolonisasi lebih dari satu jenis isolat

Tabel 4 Pertumbuhan Bakteri dari Hasil Pemeriksaan Swab Luka pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I dan II*

Jenis Bakteri	IGD Sebelum Operasi		24 Jam Pascaoperasi		48 Jam Pascaoperasi		72 Jam Pascaoperasi	
	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%	Rata-Rata Jumlah Koloni Bakteri	%
	<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>	26	22	43	100	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	90	77	-	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	10	0	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	34	0	-	-	-	-	-	-
Total	116	100	43	0	-	-	-	-

Tabel 5 Kepekaan Bakteri Terhadap Cefazolin pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I dan II* pada 24, 48, dan 72 Jam Pascaoperasi

Jenis Bakteri: <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>			
Antibiotika	Hasil		
	24 Jam Pascaoperasi	48 Jam Pascaoperasi	72 Jam Pascaoperasi
Cefazolin*	S	-	-

Keterangan: S=*Sensitive*, I=*Intermediate*, R=*Resistant*, *=Pasien hanya mendapatkan satu antibiotik

dibandingkan 48 dan 72 jam pascaoperasi terhadap pertumbuhan koloni bakteri.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh pada bulan Januari sampai Juni pada pasien patah tulang panjang terbuka *grade I dan grade II* pada 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, data

subjek patah tulang panjang terbuka sebanyak 56 subjek, di antaranya *grade I* sebanyak 38 subjek dan *grade II* sebanyak 18 subjek. Selanjutnya, 38 subjek dilakukan seleksi kembali dan diperoleh subjek yang termasuk kriteria inklusi sebanyak 30 orang, terdiri dari *grade I* berjumlah 27 subjek dan *grade II* berjumlah 3 subjek. Dari 38 subjek *grade I*, terdapat 11 subjek kriteria eksklusi dan 18 pasien *grade II*, 15 subjek di antaranya sesuai

Tabel 6 Efektivitas Profilaksis Cefazolin Terhadap Pertumbuhan Jumlah Koloni Bakteri 24 Jam Pascaoperasi Dibandingkan dengan 48 dan 72 Jam Pascaoperasi pada Pasien Patah Tulang Panjang Terbuka *Grade I dan II*

<i>one-way Anova</i>		
(I) Waktu Pengambilan Swab	(J) Waktu Pengambilan Swab	<i>p-value</i>
24 jam pascaoperasi	48 jam pascaoperasi	,000
	72 jam pascaoperasi	,000
48 jam pascaoperasi	24 jam pascaoperasi	,000
	72 jam pascaoperasi	1,000
72 jam pascaoperasi	24 jam pascaoperasi	,000
	48 jam pascaoperasi	1,000

kriteria eksklusi karena pasien merupakan pasien rujukan dari rumah sakit lain atau puskesmas ke rumah sakit dr. Saiful Anwar Malang, namun sudah mendapatkan tindakan antibiotik. Pasien dirujuk ke RSUD dr. Saiful Anwar Malang karena puskesmas, klinik dan rumah sakit swasta tipe C masih memiliki fasilitas kesehatan yang belum memadai, atau kekurangan dokter subspecialis yang ahli dalam bidangnya. Selain itu, RSUD dr. Saiful Anwar Malang merupakan rumah sakit tipe A paripurna yang memiliki fasilitas kesehatan yang lengkap dan canggih.¹¹ Antibiotik harus diberikan sesegera mungkin ketika berada di Unit Gawat Darurat (UGD). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemberian antibiotik dalam 3 jam cedera dapat menurunkan tingkat infeksi. Penelitian retrospektif menunjukkan bahwa antibiotik yang diberikan dalam 66 menit setelah kejadian patah tulang memiliki tingkat infeksi 0%, namun meningkat 17% jika pemberian antibiotik melampaui jangka waktu ini.^{12,13}

Data 30 sampel dilakukan kultur luka 24 jam pascaoperasi dan diperoleh 43 jumlah koloni pada satu jenis bakteri gram positif yaitu *coagulase-negative Staphylococcus* dari total 43 jumlah koloni, sehingga mencapai sensitivitas 100%. Sementara itu, pada 48 dan 72 jam pascaoperasi tidak ditemukan pertumbuhan bakteri setelah dilakukan hasil kultur luka sehingga bakteri masih sensitif terhadap cefazolin. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian profilaksis cefazolin dapat menurunkan pertumbuhan bakteri hingga 72 jam pascaoperasi. Menurut Sitati *et al.* (2017), *coagulase-negative Staphylococcus* merupakan jenis bakteri gram positif kedua yang teridentifikasi pada patah tulang terbuka, yakni sebesar 19,5%, setelah *Staphylococcus aureus*, yakni sebesar 22,5%.¹⁴ Berdasarkan penelitian Sidhu *et al.* (2016), *coagulase-negative Staphylococcus* merupakan bakteri yang sering mengontaminasi kultur luka darah, sehingga memungkinkan kondisi luka

tersebut terinfeksi atau tidak. Namun untuk memastikan bahwa apakah kondisi luka pasien terinfeksi *coagulase-negative Staphylococcus*, perlu dilakukan penelitian atau evaluasi lebih lanjut dengan parameter tertentu, misalnya melihat kondisi klinis dan luka pasien.¹⁵

Hasil uji statistik dengan *one-way* Anova menunjukkan bahwa profilaksis cefazolin efektif dalam menurunkan pertumbuhan koloni bakteri pada 24 jam pascaoperasi. Nilai $sig.=0,000 < \alpha=0,05$, artinya terdapat perbedaan efektivitas cefazolin yang bermakna terhadap jumlah *coagulase-negative Staphylococcus* pada 24 jam dibandingkan 48 jam dan 72 jam pascaoperasi.

Berdasarkan hasil sensitivitas bakteri terhadap cefazolin, didapatkan bahwa cefazolin sensitif terhadap semua bakteri yang mengontaminasi luka pada pasien patah tulang panjang terbuka *grade* I dan II. Cefazolin merupakan antibiotik cefalosporin generasi pertama turunan dari asam *7-aminocephalosporanic* dan telah digunakan di dunia sejak tahun 1970 untuk pengobatan infeksi bakteri di berbagai organ seperti saluran napas, kulit, saluran kelenjar, saluran kemih, saluran empedu, dan infeksi tulang dan sendi. Cefazolin aktif terhadap berbagai macam bakteri seperti *coccus* gram positif (kecuali *Enterococcus*) dan beberapa basil gram negatif seperti *E. coli*, *Proteus*, dan *Klebsiella*. Cefazolin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih protein pengikat penisilin, sehingga menghambat proses akhir transpeptidasi dari sintesis peptidoglikan di dinding sel bakteri.¹⁶ Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam menilai kesesuaian dosis antibiotik, yaitu tidak memperhatikan berat badan dan luas permukaan tubuh.

Simpulan

Penggunaan profilaksis cefazolin efektif dalam menurunkan pertumbuhan kolonisasi bakteri 24 jam pascaoperasi dengan pertumbuhan

bakteri 7 isolat dari total 7 sehingga mencapai sensitivitas 100% dibandingkan 48 dan 72 jam pascaoperasi pada patah tulang panjang terbuka *grade* I dan *grade* II di RSUD dr. Saiful Anwar Malang pada 08 Januari 2018 hingga 20 Juni 2018 di bangsal.

Pendanaan

Penelitian ini memperoleh dana hibah dari Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia.

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. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
2. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, Mont M, Parvizi J, Della Valle CJ. The Chitranjan Ranawat Award: Should prophylactic antibiotics be withheld before revision surgery to obtain appropriate cultures? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472(1):52–6. doi: 10.1007/s11999-0133016-5
3. Elniel AR, Giannoudis PV. Open fractures of the lower extremity: Current management and clinical outcomes. *EFORT Open Rev.* 2018;3(5):316–25. doi: 10.1302/20585241.3.170072
4. Isaac SM, Woods A, Danial IN, Mourkus H. Antibiotic prophylaxis in adults with open tibial fractures: What is the evidence for duration of administration? A systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(1):146–50. doi: 10.1053/j.jfas.2015.07.012
5. Mayhall CG. Surgical infection including burns. In: Wenzel RP. Prevention and control of nosocomial infections. Baltimore, Md: William and Wilkins Baltimore; 1987.
6. Matos MA, do Nascimento JM, da Silva BVP. Clinical and demographic study on open fractures caused by motorcycle traffic accidents. *Acta Ortop Bras.* 2014; 22(4):214-8. doi: 10.1590/1413-78522014220400860
7. Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB. Trauma: Emergency resuscitation, perioperative anesthesia, surgical management, Volume I. New York: CRC Press; 2007.
8. O'Brien CL, Menon M, Jomha NM. Controversies in the management of open fractures. *Open Orthop J.* 2014;8:178–84. doi: 10.2174/1874325001408010178
9. Dunkel N, Pittet D, Tovmirzaeva L, et al. Short duration of antibiotic prophylaxis in open fractures does not enhance risk of subsequent infection. *Bone Joint J.* 2013;95-B(6):831–7. doi: 10.1302/0301-620X.95B6.30114
10. Hoff WS, Bonadies JA, Cachecho R, Dorlac WC. East practice management guidelines work group: Update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 340 Tahun 2010 Tentang Klasifikasi Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
12. Cross WW 3rd, Swiontkowski MF. Treatment principles in the management of open fractures. *Indian J Orthop.* 2008; 42(4):377-86. doi: 10.4103/0019-5413.43373
13. Lack WD, Karunakar MA, Angerame

- MR, Seymour RB, Sims S, Kellam JF, et al. Type III open tibia fractures: Immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma*. 2015;29(1):1–6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000262
14. Sitati FC, Mosi PO, Mwangi JC. Early bacterial cultures from open fractures - differences before and after debridement. *Ann Afr Surg*. 2017;14(2):66–70. doi: 10.4314/aas.v14i2.3
15. Sidhu SK, Maholtra S, Devi P, Tuli AK. Significance of coagulase negative Staphylococcus from blood cultures: Persisting problems and partial progress in resource constrained settings. *Iran J Microbiol*. 2016;8(6): 366–71.
16. Kusaba T. Safety and efficacy of cefazolin sodium in the management of bacterial infection and in surgical prophylaxis. *Clin Med Ther*. 2009;1:1607–15. doi: 10.4137/CMT.S2096

Penilaian Risiko Interaksi Obat pada Pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Indriastuti Cahyaningsih¹, Winda A. Wicaksono²

¹Departemen Farmasi Klinik, Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, Indonesia,

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, Indonesia

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan sebuah penyakit yang memiliki risiko menimbulkan komplikasi baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Komplikasi yang terjadi menimbulkan jumlah obat yang diresepkan menjadi semakin banyak. Bertambahnya jumlah obat yang diresepkan dapat meningkatkan risiko interaksi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran dan seberapa besar risiko kejadian interaksi obat yang terjadi pada pasien rawat jalan dengan diabetes melitus (DM) tipe 2. Penelitian ini bersifat noneksperimental, melalui pengamatan secara retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD Panembahan Senopati Bantul pada tahun 2015 dan telah memenuhi kriteria inklusi dengan total 260 lembar resep. Kejadian interaksi obat diidentifikasi berdasarkan literatur *Drug Interaction Facts* oleh Tatro dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley. Pengujian hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square* dan perhitungan risiko kejadian interaksi obat ditampilkan dengan nilai *odds ratio*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 260 lembar resep yang dianalisis terdapat potensi kejadian interaksi obat yang teridentifikasi sebanyak 121 dengan persentase terbesar adalah interaksi antara insulin dan aspirin (14,29%). Pengujian hipotesis dengan menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan adanya hubungan yang bermakna ($p=0,000$) antara jumlah peresepan obat dengan potensi kejadian interaksi obat dengan nilai $p<0,05$. Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥ 5 berisiko 3,657 kali lebih tinggi berpotensi terjadi interaksi obat (95% CI 2,173–6,157).

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, interaksi obat, *odds ratio*

Risk Assessment of Drug Interaction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a disease that has the risk of causing both macrovascular and microvascular complications, which results in numerous number of drugs prescribed. Increased number of drugs prescribed can elevate the risk of drug interactions. The purpose of this study was to determine the description and potency of the incidence of drug interactions that occurred in outpatients with type 2 diabetes mellitus. This research was non-experimental that observed retrospectively with a cross-sectional approach. Subjects were outpatient type 2 DM patients at Panembahan Senopati Hospital Bantul in 2015 who had fulfilled the inclusion criteria, with a total of 260 prescription sheets. Drug interaction events were identified based on the Drug Interaction Facts literature by Tatro and Stockley's Drug Interaction. Hypothesis testing was carried out using the Chi-Square test and the calculation of risk of incidence of drug interactions was displayed by odds ratio. The results showed that of the 260 prescription sheets analyzed, there were 121 identified potential drug interactions with the largest percentage is the interaction between insulin and aspirin (14.29%). Hypothesis testing using Chi-Square test showed a significant relationship ($p=0.000$) between the amount of drug prescribing and the potential occurrence of drug interactions ($p<0.05$). Result of odds ratio showed that patients receiving drugs ≥ 5 had 3.657 times higher risk of potential drug interaction (95% CI 2.173–6.157).

Keywords: Diabetes mellitus type 2, drug interaction, odds ratio

Korespondensi: Indriastuti Cahyaningsih, M.Sc., Apt., Program Studi Profesi Apoteker, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, D.I. Yogyakarta 55183, Indonesia, *email:* indriastuti.c@umy.ac.id

Naskah diterima: 31 Desember 2018, Diterima untuk diterbitkan: 31 Desember 2019, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 2 disebut juga sebagai '*noninsulin-dependent diabetes*'. Jenis DM tipe 2 ini terjadi akibat defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin perifer. Prevalensi tipe diabetes ini mencapai 90–95% dari keseluruhan penderita diabetes.¹ Komplikasi yang ditimbulkan akibat penyakit DM dapat berupa komplikasi makrovaskular di antaranya seperti gangguan kardiovaskular, dan komplikasi mikrovaskular yang dapat berupa retinopati, nefropati maupun neuropati.² Pasien yang mengalami komplikasi pada DM tipe 2 berpotensi mendapatkan resep dengan berbagai macam obat. Peresepan obat dalam jumlah yang banyak atau polifarmasi dapat meningkatkan risiko interaksi obat. Interaksi obat didefinisikan sebagai modifikasi efek obat (*object drug*) oleh pemberian obat lain (*presipitant drug*) sebelumnya atau secara bersamaan. Kejadian interaksi ini dapat menjadi kontributor utama terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan (*adverse drug reaction*).³

Peresepan obat dalam jumlah banyak/polifarmasi pada pasien DM tipe 2 dapat meningkatkan potensi interaksi obat baik yang bersifat sedang maupun parah yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.⁴ Interaksi obat yang utama terjadi pada terapi DM tipe 2 adalah sulfonilurea, thiazolidinedion dan glinide. Meskipun metformin memiliki potensi interaksi yang rendah, namun sangat perlu diperhatikan penggunaannya bersama dengan obat yang dapat memengaruhi kerja ginjal. Interaksi obat ini dapat disebabkan oleh peresepan obat, pembelian secara bebas termasuk produk herbal atau vitamin, dan genetik.⁵

Berdasarkan analisis latar belakang, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi kejadian interaksi obat pada pengobatan pasien DM tipe 2 dengan menganalisis secara deskriptif ditinjau dari mekanisme aksi, tingkat keparahan, *onset* interaksi, dokumen interaksi

dan level signifikansi serta analisis potensi kejadian yang ditunjukkan dengan nilai *odds ratio*, yakni faktor risiko yang dihitung dari angka kejadian terjadinya interaksi obat pada kelompok berisiko (pasien yang menerima obat ≥ 5) dibandingkan angka kejadian pada kelompok yang tidak berisiko (pasien yang menerima obat ≤ 5) sehingga dapat tergambar potensi interaksi obat yang mungkin terjadi dari pengobatan DM tipe 2 yang diresepkan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi perhatian dan pertimbangan para tenaga kesehatan dan masyarakat dalam pengobatan DM tipe 2.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian noneksperimental. Pengamatan dilakukan secara retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini dilaksanakan dengan mengumpulkan data melalui rekam medik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul periode Januari–Desember 2015. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan hasil kajian risiko potensi terjadinya interaksi obat secara deskriptif dan statistik berdasarkan jumlah obat yang diresepkan.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 260 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi dari populasi pasien selama tahun 2015. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan dengan atau tanpa penyakit penyerta, sedangkan kriteria eksklusi adalah rekam medis pasien DM tipe 2 rawat jalan dengan data yang tidak lengkap.

Data interaksi obat pada penelitian ini dianalisis secara teoritik berdasarkan referensi *Drug Interaction Facts* oleh Tatro (2013) dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley (2008). Hasil analisis interaksi obat yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan uji *Chi-Square* dengan

software SPSS guna mengetahui hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat yang ditunjukkan dengan nilai *odds ratio*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan laik etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta nomor 098/EP-FKIK-UMY/II/2017.

Hasil

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia ditunjukkan pada Tabel 1. Diketahui bahwa tingkat kejadian DM tipe 2 pada laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan. Gambaran karakteristik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul berdasarkan usia dibagi menjadi 6 kelompok dengan penggolongan usia mengacu pada Riskesdas (2013), yakni rentang usia 25–34 tahun, 35–44 tahun, 45–54 tahun, 55–64 tahun, 65–74 tahun, dan >75 tahun. Persentase paling tinggi terjadi pada rentang usia 45–54 tahun yaitu sebanyak 99 orang (38,09%).

Gambaran pengobatan pasien menunjukkan bahwa sebagian besar responden menggunakan kombinasi 2 obat yakni insulin dan metformin (16,92%), sedangkan obat tunggal yang sering digunakan adalah insulin (14,23%) (Tabel 2). Pada Tabel 3, ditunjukkan bahwa allopurinol, furosemid dan amlodipin adalah obat non-DM yang banyak diresepkan. Hal ini berkaitan

dengan profil penyakit penyerta dari responden yakni hipertensi (130 kasus) dan hiperurisemia (61 kasus).

Gambaran tentang potensi interaksi obat ditunjukkan pada Tabel 4. Persentase tertinggi interaksi obat yang terjadi adalah antara insulin dan aspirin yang mencapai 14,29%. Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat 154 lembar resep yang termasuk dalam kategori jumlah obat <5 dan 106 lembar resep termasuk dalam kategori jumlah obat ≥ 5 dengan 121 dari 260 lembar resep mengalami potensi interaksi obat. Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan obat ≥ 5 memiliki risiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dibandingkan pasien yang mendapatkan obat <5 (95% CI 2,173–6,157).

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 260 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan data dilakukan dengan mengumpulkan informasi penggunaan obat melalui rekam medik pasien. Sampel yang diperoleh kemudian dikaji menurut gambaran pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia, serta gambaran potensi kejadian interaksi obat.

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia

Jenis kelamin dapat menjadi salah satu risiko

Tabel 1 Gambaran Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Karakteristik	Jumlah	%
Usia		
25–34	1	0,38
35–44	7	2,69
45–54	99	38,09
55–64	93	35,77
65–74	38	14,61
>75	22	8,46
Jenis Kelamin		
Perempuan	114	44,00
Laki-laki	146	56,00

Tabel 2 Gambaran Terapi Antidiabetes

Penggunaan Obat	Nama Obat	Jumlah Resep	Total	%
Obat tunggal	Insulin	37	85	32,69
	Glimepirid	6		
	Metformin	26		
	Glibenklamid	1		
	Gliquidone	12		
	Acarbose	3		
Kombinasi 2 obat	Gliquidone-Acarbose	3	149	57,31
	Insulin-Acarbose	3		
	Insulin-Insulin	6		
	Glibenklamid-Metformin	10		
	Insulin-Metformin	44		
	Metformin-Gliquidone	32		
	Metformin-Acarbose	5		
	Glimepirid-Metformin	30		
	Insulin-Glimepirid	7		
	Pioglitazone-Insulin	6		
	Glimepirid-Pioglitazone	3		
	Kombinasi 3 obat	Insulin-Glimepirid-Metformin		
Glimepirid-Metformin-Acarbose		8		
Glimepirid-Pioglitazone-Acarbose		1		
Insulin-Metformin-Acarbose		2		
Insulin-Glimepirid-Pioglitazone		7		
Gliquidone-Glimepirid-Metformin		2		
Insulin-Metformin-Pioglitazone		1		
Kombinasi 4 obat	Insulin-Metformin-Acarbose-Pioglitazone	1	1	0,38
Total			260	100,00

diabetes. Diketahui bahwa kejadian DM tipe 2 pada laki-laki lebih besar jika dibandingkan perempuan, namun tidak terlalu signifikan. Secara global, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada prevalensi kejadian DM tipe 2 pada pasien wanita dan laki-laki. Namun demikian, ketidakseimbangan hormon dan gangguan reproduksi dapat meningkatkan risiko perkembangan DM tipe 2. Perbedaan prevalensi kejadian DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin sering disebabkan perbedaan gaya pada setiap individu yang berpengaruh terhadap risiko kejadian DM tipe 2.⁶

Usia juga merupakan salah satu faktor utama diabetes. Berdasarkan karakteristik usia pasien, persentase yang paling besar terjadi pada rentang usia 45–64 tahun (99 orang, 38,09%). Prevalensi penyakit DM tipe 2 terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun

khususnya di negara berkembang. Mayoritas pasien dengan risiko tinggi adalah di rentang usia 45–64 tahun.⁷ Skrining dan pemeriksaan DM tipe 2 disarankan mulai usia 45 tahun untuk semua pasien khususnya pada pasien dengan obesitas atau memiliki faktor risiko tinggi diabetes.¹

Gambaran pengobatan pasien

Gambaran pengobatan pasien terdiri dari obat antidiabetes dan terapi non-antidiabetes. Hal ini dikaitkan dengan penyakit penyerta yang diderita pasien. Kombinasi terapi sering diberikan pada pasien DM tipe 2 dengan tujuan mengurangi progresivitas penyakit dan manajemen penyakit penyerta.⁴ Sebagian besar responden menggunakan kombinasi 2 obat yakni insulin dan metformin sedangkan obat tunggal yang sering digunakan adalah

Tabel 3 Gambaran Terapi Non-antidiabetes

Jenis Obat	Nama Obat	Jumlah	Total	%
Antihipertensi	Amlodipin	50	204	32,69
	Valsartan	37		
	Bisoprolol	43		
	Candesartan	49		
	Lisinopril	3		
Antihipertensi	Captopril	15	22	3,52
	Imidapril	4		
	Irbesartan	1		
	Nifedipin	2		
Diuretik	Furosemid	54	66	10,58
	Spironolakton	6		
	Hidroklorotiazid	6		
Antiplatelet	Aspirin	47	94	15,06
	Clopidogrel	47		
Antihiperurisemia	Alopurinol	59	59	9,45
Antikonvulsan	Gabapentin	32	32	5,13
Antihiperlipidemia	Simvastatin	25	52	8,33
Antihiperlipidemia	Fenofibrat	3		
	Gemfibrosil	24		
Antiemetik	Domperidon	2	2	0,32
Antibiotik	Cefixime	1	8	1,28
	Co. Amoksisilav	1		
	Klindamisin	2		
	<i>Fixed Dose Combination*</i>	4		
Antivirus	Acyclovir	1	1	0,16
Digitalis	Digoksin	1	1	0,16
Mukolitik	Ambroxol	2	3	0,49
	N asetilsistein	1		
<i>Proton Pump Inhibitor</i>	Lansoprazol	1	1	0,16
Alfa Adrenergik Agonis	Tizanidin	1	1	0,16
Vasodilator	Isosorbide dinitrate	34	34	5,44
Antihistamin	Mertigo	9	10	1,60
	Cetirizine	1		
Antitusif	Dextrometopan	1	1	0,16
NSAID	Meloxicam	8	16	2,57
	Parasetamol	2		
	Diklofenak	5		
	Tramadol	1		
Selektif β 2 Adrenoreseptor	Fenoterol HBr	2	2	0,33
Suplemen	KSR	17	37	5,93
	Vit B	7		
	Vit B6	2		
	Kalsium karbonat	3		
	Asam folat	1		
	Asam ursodeoksikolik	2		
	Glukosamin	2		
	Citicolin	3		
Total		624	624	100,00

* Rifampicin 150 mg, INH 75 mg, Pyrazinamide 400 mg, Ethambutol HCl 275 mg

Tabel 4 Gambaran Potensi Interaksi

Obat A	Obat B	Interaksi Obat					Level Signifikansi	Jumlah Kejadian	%
		Mekanisme Aksi	Tingkat Keparahan	Onset Interaksi	Dokumen Interaksi				
Bisoprolol	Aspirin	Farmakokinetik	Moderate	Cepat	Suspected	2	28	13,79	
Metformin	Akarbose	Farmakokinetik	Minor	Cepat	Possible	5	15	7,39	
Clopidogrel	Simvastatin	Farmakokinetik	Minor	Tertunda	Possible	5	13	6,40	
Aspirin	Meloxicam	Farmakokinetik	Mayor	Tertunda	Suspected	1	1	0,49	
Glimepirid	Gemfibrosil	Farmakokinetik	Moderate	Tertunda	Possible	4	12	5,91	
Glimepirid	Rifampisin	Farmakokinetik	Moderate	Tertunda	Probable	2	2	0,99	
Glimepirid	Aspirin	Farmakodinamik	Moderate	Tertunda	Probable	2	9	4,43	
Insulin	Aspirin	Farmakodinamik	Moderate	Tertunda	Probable	2	29	14,29	
Pioglitazone	Insulin	Farmakodinamik	Moderate	Tertunda	Possible	4	15	7,39	
Glimepirid	Captopril	Farmakodinamik	Moderat	Cepat	Suspected	2	2	0,99	
Valsartan	Spironolakton	Farmakodinamik	Mayor	Tertunda	Suspected	1	6	2,96	
Nifedipin	Bisoprolol	Farmakodinamik	Moderate	Cepat	Possible	4	1	0,49	
Furosemid	Digoksin	Farmakodinamik	Mayor	Tertunda	Probable	1	1	0,49	
Glimepirid	Furosemid	Tidak diketahui	Minor	Tertunda	Possible	5	9	4,43	
Furosemid	Aspirin	Tidak diketahui	Minor	Tertunda	Possible	5	11	5,42	
Aspirin	Clopidogrel	Tidak diketahui	Mayor	Tertunda	Probable	1	35	17,24	
Alopurinol	Captopril	Tidak diketahui	Mayor	Tertunda	Possible	4	7	3,45	
Glimepirid	Simvastatin	Tidak diketahui	Minor	Tertunda	Unlikely	5	6	2,96	
Simvastatin	Gemfibrosil	Tidak diketahui	Mayor	Tertunda	Probable	1	1	0,49	
Total							203	100,00	

insulin. Metformin, jika tidak kontraindikasi, merupakan terapi awal yang diutamakan pada pengobatan DM tipe 2. Metformin efektif, aman dan murah, serta dapat mengurangi risiko kardiovaskular. Metformin memiliki kelebihan dalam parameter HbA1C serta penurunan berat badan jika dibandingkan sulfonilurea.¹ Namun demikian, perlu untuk diperhatikan bahwa respon pasien terhadap metformin terkadang berbeda-beda dan dapat

menimbulkan beberapa kejadian interaksi obat.⁸ Insulin dapat menjadi pertimbangan terapi saat terjadi hiperglikemia yang parah misalnya terjadi ketosis. Inisiasi terapi injeksi insulin dapat dilakukan jika kadar glukosa darah ≥ 300 mg/dL atau HbA1C $\geq 10\%$.¹

Kombinasi antara obat metformin dengan insulin yang diberikan kepada pasien DM dapat menyederhanakan jadwal pemberian insulin dan dapat menurunkan berat badan.⁷

Tabel 5 Gambaran Potensi Interaksi

Kriteria Subjek	Kategori	Potensi Interaksi				Total	Nilai-p	OR 95% CI
		Ada	%	Tidak	%			
Jenis Obat	<5	52	33,77	102	66,23	154	0,000	3,657 (2,173–6,157)
	≥ 5	69	65,09	37	34,91	106		
Total		121		139		260		

Menurut Natsir (2013), kombinasi insulin dan metformin dapat memengaruhi kadar glukosa darah puasa dan HbA1C secara signifikan, selain itu juga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.⁹ Hasil penelitian lain mengemukakan bahwa kombinasi insulin dan metformin dinilai lebih superior dalam mengontrol HbA1C, berat badan dan dosis insulin dibandingkan terapi insulin tunggal, selain itu tidak ada bukti bahwa kombinasi insulin dan metformin menunjukkan risiko kardiovaskular dan risiko penyebab kematian yang lebih besar dibandingkan penggunaan insulin tunggal.¹⁰

Allupurinol, furosemid dan amlodipin merupakan obat-obat non-DM yang banyak diresepkan. Hal ini berkaitan dengan profil penyakit penyerta responden, yakni hipertensi (130 kasus) dan hiperurisemia (61 kasus). Hipertensi merupakan penyakit penyerta yang banyak dialami oleh pasien DM yakni mencapai 50% kejadian yang berkontribusi signifikan dalam menimbulkan komplikasi makro- dan mikrovaskular. Faktor-faktor yang terlibat dalam patogenesis hipertensi dan DM tipe 2 meliputi aktivasi yang tidak tepat dari sistem renin angiotensin aldosteron, stres oksidatif, peradangan, gangguan vasodilatasi yang dimediasi insulin, penambahan aktivasi sistem saraf simpatis, perubahan imunitas bawaan dan adaptif serta regulasi natrium yang abnormal oleh ginjal.¹¹ Hiperurisemia memiliki hubungan erat dengan peningkatan risiko DM tipe 2, yakni hiperurisemia dapat mengakibatkan sindrom metabolisme yang dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 sebesar 1,2 kali lebih besar jika dibandingkan pasien tanpa gejala hiperurisemia. Hiperurisemia dapat menyebabkan disfungsi endotel dan inhibisi oksida nitrat, yang dapat memberikan kontribusi untuk terjadinya resistensi insulin sebagai salah satu penyebab DM.¹²

Gambaran potensi interaksi obat
Gambaran terkait potensi interaksi obat pada

penelitian ini dilihat dari kelompok jumlah obat dan deskripsi interaksi dengan berdasarkan pada mekanisme aksi, tingkat keparahan, *onset* interaksi, dokumen interaksi dan level signifikansi. Persentase terbesar interaksi obat yang terjadi adalah antara insulin dan aspirin yakni mencapai 14,29%. Interaksi ini termasuk ke dalam mekanisme farmakodinamika, tingkat keparahan sedang, *onset* interaksi tertunda dan dokumen interaksi *probable* dan level signifikansi 2. Kombinasi insulin dan aspirin dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan yakni sebesar $\pm 15\%$ jika digunakan bersama dengan salisilat yang digunakan sebagai analgesik, namun pada dosis yang lebih rendah tidak memberikan efek yang buruk pada pasien DM.¹³ Perlu dilakukan penanganan terhadap efek yang ditimbulkan seperti memonitor kadar glukosa darah dan pengaturan dosis insulin sesuai dengan yang dibutuhkan.¹⁴

Persentase terbesar kedua yaitu interaksi antara bisoprolol dan aspirin (13,79%). Interaksi antara bisoprolol dan aspirin dapat menyebabkan penurunan efek bisoprolol sebagai antihipertensi. Mekanisme interaksi antara bisoprolol dan aspirin ini melibatkan penghambatan biosintesis prostaglandin yang memengaruhi aktivitas antihipertensi. Selain itu, aspirin juga dapat berefek melemahkan efek beta bloker pada fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien dengan gagal jantung kronis. Sehubungan dengan hal tersebut, *monitoring* tekanan darah pasien harus dipantau secara ketat. Apabila pasien memiliki riwayat gagal jantung, perlu dilakukan *monitoring Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) dan status klinis pasien. Solusi dari interaksi ini dapat diatasi dengan penurunan dosis atau mengganti dengan agen lain.¹⁴

Gambaran mengenai potensi interaksi obat berdasarkan jumlah obat dalam resep dibagi menjadi dua, yaitu kelompok resep yang mempunyai jumlah obat ≥ 5 dan resep dengan jumlah obat < 5 . Pengelompokkan

jumlah obat ini berdasar pada teori bahwa polifarmasi merupakan penggunaan 5 obat atau lebih secara bersamaan pada pasien yang sama.¹⁵

Terdapat 154 lembar resep yang termasuk dalam kategori jumlah obat <5 dan 106 lembar resep termasuk dalam kategori jumlah obat ≥ 5 dengan 121 dari 260 lembar resep mengalami potensi interaksi obat. Analisis kajian risiko interaksi obat dihubungkan dengan jumlah obat yang diresepkan dan dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square*. Berdasarkan hasil analisis 260 lembar resep pasien DM tipe 2, diketahui bahwa resep dengan ≥ 5 jenis obat memiliki potensi interaksi obat lebih besar apabila dibandingkan dengan lembar resep yang memiliki <5 jenis obat. Uji *Chi-Square* menunjukkan nilai *p-value* sebesar 0,000 yang artinya terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah obat pada resep dengan risiko kejadian interaksi obat. Potensi interaksi obat yang didokumentasikan dalam penelitian ini adalah seluruh potensi kejadian secara teoritik berdasarkan *Drug Interaction Facts* oleh Tatro (2013) dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley (2008).

Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥ 5 memiliki risiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dibandingkan dengan pasien yang menerima obat <5 (95% CI 2,173–6,157). Hal ini sejalan dengan Guthrine (2015) yang menyatakan bahwa peresepan dengan jumlah obat ≥ 5 atau ≥ 10 dinamakan polifarmasi dan dapat meningkatkan risiko kejadian interaksi obat secara signifikan.¹⁶ Hal ini membuktikan bahwa kompleksnya terapi seseorang yang sejalan dengan peningkatan jumlah obat yang diresepkan akan turut meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat.

Simpulan

Potensi kejadian interaksi obat yang telah teridentifikasi sebanyak 121 kejadian dari 260

lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi, dengan persentase terbesar adalah interaksi antara insulin dan aspirin (14,29%). Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang diresepkan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan potensi kejadian interaksi obat dengan nilai *p-value* 0,000 ($p < 0,05$) dan hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥ 5 berisiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat (95% CI 0,162–0,460).

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. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):S13–27. doi: 10.2337/dc18-S002
2. Sonu GKS, Harikumar SL, Navis S. A review on drug-drug and drug-food interaction in patients during the treatment of diabetes mellitus. *Int J Pharmacol Clin Sci*. 2015;4(4):98–105. doi: 10.5530/ijpcs.4.4.6
3. Nidhi S. Concept of drug interaction. *Int Res J Pharm*. 2012;3(7):120–2.
4. Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: An update on drug-drug interactions. *Drug Saf*. 2014;37(11):903–19. doi: 10.1007/s40264-014-0223-2
5. May M, Schindler C. Clinically and

- pharmacologically relevant interactions of diabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69–83. doi: 10.1177/2042018816638050
6. Harreiter J, Willer AK. Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9:220. doi: 10.3389/fendo.2018.00220
 7. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185–200. doi: 10.7150/ijms.10001
 8. Stage TB, Brosen K, Christensen MH. A comprehensive review of drug-drug interactions with metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(8):811–24. doi: 10.1007/s40262-015-0270-6
 9. Natsir RM, Wahyudin E, Umar H. Pengaruh terapi kombinasi insulin-metformin terhadap kualitas hidup pasien diabetes melitus tipe 2 (diunduh 12 Februari 2018). Tersedia dari: <http://pasca.unhas.ac.id/jurnal/files/709c77bec5060b0de735ff66e0d dde12.pdf>
 10. Hemmingsen B, Christensen LL, Watterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trial sequential analyses. *BMJ.* 2012;344:1–19. doi: 10.1136/bmj.e1771
 11. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103–22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005
 12. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: A prospective study. *Am J Med.* 2010;123(10):957–61. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
 13. Stockley. *Stockley's drug interactions.* London: Pharmaceutical Press. 2008.
 14. Tatro DS. *Drug interaction facts 2013: The authority on drug interactions.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
 15. Dewi CA, Athiyah U, Mufarrihah, Nita Y. Drug therapy problems pada pasien yang menerima resep polifarmasi (studi di apotek farmasi airlangga Surabaya). *J Farm Komunitas.* 2014;1(1):18–23.
 16. Guthrine B, Makubate B, Santiago VH, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13(74):1–10. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7

Integrative Pharmacotherapy Teaching with Objective Structured Pharmacotherapy Examination

Abraham Simatupang, Mulyadi Djojoputro, Roma Tobing,
Hertina Silaban, Lili Indrawati

Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine,
Universitas Kristen Indonesia, East Jakarta, Indonesia

Abstract

Writing an appropriate prescription is one of the main competencies of medical doctors. Studies reveal that medication error is still a significant issue in health service, and many efforts have been done to minimise this through trainings. Integrative pharmacotherapy is a module delivered for medical students in clinical clerkship, which is adopted and developed from the World Health Organization Guide to Good Prescribing. The aim of the study was to examine the effect of the module on pre-test and post-test scores which consists of 17 clinical cases. The study was done in the Faculty of Medicine, Universitas Kristen Indonesia, East Jakarta from July to November 2018. Eighty one subjects were randomly selected from the data of 100 students who were screened from 200 students based on the exclusion criteria. There was an increase of post-test score which was statistically significant compared to pre-test score, from 42.07 ± 12.45 to 58.47 ± 8.54 ($p=0.000$, CI -19.36;-13.45). There were 69 (>85%) students having grade D and E in pre-test, but the number decreased to 18 (22,2%) out of 81 subjects in post-test. Both grade C and B students increased from 13.5% to 70.4% and 1% to 7%, respectively. Most of the students were first entries into clinical clerkship, thus, their pre-test scores were very low since they had not had the clinical experience yet. However, at the end of the clerkship, there was a significant increase on their knowledge on pharmacotherapy and prescription for particular diseases. An outcome study to measure the retention and to examine their success on the final competency examination should be done.

Keywords: Medical education, OSCE, pharmacotherapy, prescribing

Pembelajaran Farmakoterapi Integratif dengan *Objective Structured Pharmacotherapy Examination*

Abstrak

Menulis resep yang benar merupakan salah satu kompetensi dokter. Penelitian menunjukkan kesalahan medikasi masih menjadi masalah besar di pelayanan kesehatan dan banyak upaya sudah dilakukan untuk mengurangi hal tersebut melalui pelatihan. Farmakoterapi integratif adalah sebuah modul yang diberikan kepada mahasiswa kedokteran saat kepaniteraan klinis. Modul ini merupakan hasil adopsi dan dikembangkan dari *World Health Organization Guide to Good Prescribing*. Tujuan studi ini adalah untuk melihat efek nilai pra-uji dan pasca-uji dengan 17 kasus klinis. Studi dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta Timur pada Juli-November 2018. Delapan puluh satu subjek secara acak dipilih dari data 200 mahasiswa berdasarkan kriteria eksklusi. Terdapat peningkatan nilai pasca-uji yang signifikan dibandingkan nilai pra-uji dari $42,07 \pm 12,45$ ke $58,47 \pm 8,54$ ($p=0,000$; CI -19,36; -13,45). Terdapat 69 (>85%) mahasiswa yang memiliki nilai D dan E pada pra-uji, namun angka tersebut turun pada pasca-uji menjadi 18 orang (22,2%) dari jumlah total 81 mahasiswa. Mahasiswa dengan nilai C meningkat dari 13,5% menjadi 70,4%, dan mahasiswa dengan nilai B dari 1% menjadi 7%. Mayoritas mahasiswa pada penelitian ini baru pertama kali mengikuti kepaniteraan klinik sehingga nilai pra-uji yang diperoleh sangat rendah karena belum memiliki pengalaman klinis. Namun, di akhir kepaniteraan, terdapat peningkatan pengetahuan dan penulisan resep terhadap beberapa jenis penyakit yang signifikan. Perlu dilakukan studi jangka panjang untuk mengukur retensi dan keberhasilan mereka di ujian akhir kompetensi.

Kata kunci: Farmakoterapi, OSCE, pendidikan kedokteran, penulisan resep

Correspondence: Dr.med., dr. Abraham Simatupang, M.Kes., Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Kristen Indonesia. East Jakarta, Special Capital Region of Jakarta 13630, Indonesia, email: abraham.simatupang@uki.ac.id

Submitted: 16th April 2019, Accepted: 19th December 2019, Published: 31st March 2020

Introduction

Pharmacotherapy is one of the many subjects which medical students should learn during their clinical clerkship. Pharmacotherapy is a subject that is close to clinical pharmacology where students start to integrate and “digest” the basic pharmacology (pharmacokinetics and pharmacodynamics) which they learnt in the pre-clinical semesters into a clinical setting. The usual measurement of output on learning of pharmacotherapy is writing a prescription, but a prescription is not merely a list of medicine with some regulations and precautions of how medicine should be taken by the patients but also how and why the prescribers choose those particular medicines towards the benefit of their patients. Thus, writing a prescription is actually a decision making process in which every prescriber should consider many aspects apart from the diagnosis. Therefore, it is revealed in many studies that inappropriate prescribing still becomes one of the problems existing in many health services.¹⁻³ There are also a lot of trainings given to medical doctors or nurses for reducing this problem.⁴ Faced with this problem, many trainings of writing prescription, through many approaches, are done for medical students, especially during their clinical clerkship, but the results are various.^{2,4,5}

Recently, Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Kristen Indonesia (FM UKI) has developed a module of integrative pharmacotherapy. The students learn pharmacotherapy through simulated-cases and real cases taken from the hospital, and they learn how to choose the medicine and prescription properly in accordance to the cases. The students also have to appraise critically prescriptions that are given from the hospital. The core concept of the module is adopted and developed from the World Health Organization (WHO)

Guide to Good Prescribing. Vollebregt,⁶ Sandilands et al.,⁴ de Vries and Reade, et al.⁷ have reviewed and constructed, at least in the Netherlands, the curriculum and method of teaching and learning of pharmacotherapy. Therefore, a rubric was developed which was adopted from Objective Structured Clinical Examination (OSCE) called Objective Structure Pharmacotherapy Examination (OSPE). The aim of the study is to compare the grade of the students who have taken pre- and post-test during their integrative pharmacotherapy clerkship.

Methods

Subjects of the study were medical students of FM UKI, East Jakarta, who took their clinical clerkship of Integrative Clinical Pharmacotherapy at 5th-6th year. This was a pre- and post examination study. At the beginning of clerkship, the students took a pre-test, and they continued the clerkship which lasted for 6 weeks afterwards. During the first and second week, they learnt the concept of prescription writing, at the third to sixth week students were rotated to the Department of Internal Medicine, Department of Pediatrics, Department of Skin and Venereaology Diseases, Department of Ophthalmology and Department of Ear, Nose and Throat (ENT). In these departments, students directly learn and critically appraise the prescribed medicines for in-patient and out-patient. During the clerkship students also wrote short-articles on certain drugs that are important and will be prescribed frequently in the practice, such as anti hypertensive drugs, drugs for tuberculosis, etc. At the end of the rotation, they have to take OSPE. Students took pre-test and post-test scores at the first and sixth week respectively. From first week to fifth week, students learn many aspects as written in the syllabus shown in Table 1.

Subjects who were included in this study

Table 1 Timetable and Contents of the Integrative Pharmacotherapy Module

1 st Week	2 nd Week	3 rd Week	4 th Week	5 th Week	6 th Week
1. Pre-test	1. Learning on prescription writing	1. Cases from clinics	1. Cases from clinics	1. Cases from clinics	1. Post-test
2. Introduction to the module		2. Students appraise therapies of clinical cases	2. Students appraise therapies of clinical cases	2. Students appraise therapies of clinical cases	2. OSPE
3. Learning on prescription writing					

were randomly taken from the whole students data-set. They had taken both pre-test and post-test. Two hundred students who had had taken the module were registered in student’s data-set, and they were primarily selected by excluding students who were repeater. From this procedure, 100 students were found to be eligible. Number of students taken as sample were calculated using Slovin formula, which came to 80.⁸ Hence, a total of 81 students were randomly selected from 100 students as subjects in this study (Figure 1). The pre-test and post-test consisted of 17 clinical cases; the cases were presented in Google Forms. The students clicked on the answers provided or wrote a prescription as instructed.

Seventeen clinical cases studied by the students on tests were clinical cases that should be mastered by every Indonesian general

practitioner according to Standar Kompetensi Dokter Indonesia (SKDI) 2012 (Indonesian Medical Doctor’s Standard of Competence 2012),⁹ such as uncomplicated hypertension, type-2 diabetes mellitus, certain infectious diseases, anaemia, etc. These materials are also tested on Uji Kompetensi Mahasiswa Program Profesi Dokter (UKMPPD) (Competency Test of Doctor Profession Program) in the form of Computer Based Testing and OSCE.

Student t-test for paired data was used to calculate whether there was a difference between pre-test and post-test values between female and male students and the whole students. Statistical analysis was performed using the SPSS Version 22 and results were considered significantly different at 5% ($p < 0.05$). This study was conducted from July to November 2018 and had been approved by

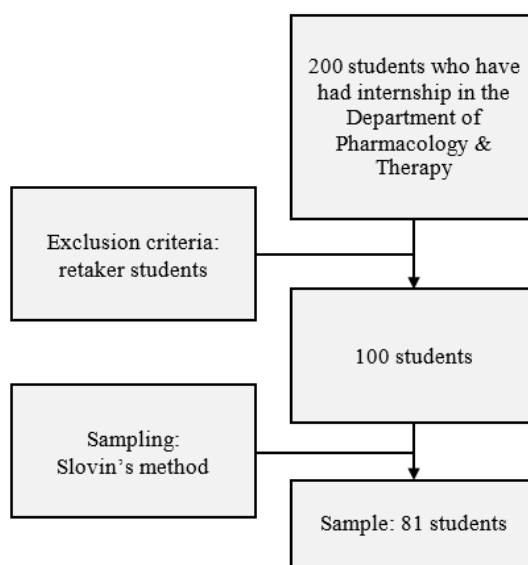


Figure 1 Subjects Recruitment

Table 2 Rubric of Objective Structured Pharmacotherapy Examination (OSPE)

Examination / Item(s)	Score				Weight	Total Score
	0	1	2	3		
Aim/goal of therapy	Does not set therapeutic goals	Provides an incomplete explanation of the goals of therapy	Provides a quite complete explanation of the therapeutic goals	Provides a comprehensive explanation of therapeutic goals	2	6
Prescription	Does not submit a prescription	Submit a prescription. However, there is no information other than just mentioning the name of the drug, the amount and how to use it	Submit a prescription. But list only 3 of the following information: 1. Name and address of doctor's practice 2. Name and address of the patient 3. Drug name, amount and dosage 4. How to use	Submit a prescription and list all four elements below: 1. Name and address of doctor's practice 2. Name and address of the patient 3. Drug name, amount and dosage 4. How to use	3	9
Indication(s) and contraindication(s)	Does not know at all the indications and contraindications of the given drug	Knows only 1 indication and contraindication of the given drug(s)	Knows only 2 the indication(s) and contraindication(s) of the given drug(s)	Knows all indications and contraindications of the given drugs	2	6
Adverse drug reaction(s)	Does not know any of adverse effects of the given drug(s)	Knows only one adverse effect of the given drug(s)	Knows two adverse effect(s) of the given drug(s)	Knows more than two adverse effects of the given drug(s)	2	6
Drug interaction(s)	Does not know the possibility of drug interaction of the given drugs	Knows only one drug interaction of the given drugs	Knows two drug interactions of the given drugs	Knows more than two drug interactions of the given drugs	2	6

the Ethics Review Committee of FM UKI no. 11/Etik Penelitian/FKUKI/2018.

Results

Table 3 shows the mean of the students as divided by gender as well as the total students. The scores between pre- and post-test are significant, whereas scores between gender is not significant. Figure 2 and 3 shows the box-

plot of both pre- and post test between women and men. Number of students was calculated based on their grade classification as depicted in Table 4. It appears that there is increasing number of students who originally got grade D and E which turned into C and B.

Discussion

As mentioned in many studies, inappropriate

Table 3 Students' Pre- and Post-test Scores

Gender (N)	Pre-test Score	Post-test Score	p
	(Mean±SD)	(Mean±SD)	
Female (60)	42.06±11.84	58.18±7.91	Not significant
Male (21)	42.1±14.36	59.31±10.31	
Total (81)	42.07±12.45	58.47±8.54	0.000 (CI -19.36;-13.45)

prescription is still one of the main issues found in health services either in developing countries or developed countries.^{8,10} Most of the findings from these studies show an overuse of antibiotics and polypharmacy.^{8,9} Unnecessary prescription includes giving medicaments that are actually not needed, such as lipid-lowering agents or acetylcholine esterase inhibitor for advanced dementia patients, is also profound.¹ In overcoming this problem, numerous trainings for prescribers and medical students have been done.^{11,12} Many studies on prescription writing training for medical students, for instance studies by de Vries et al., are also available.^{5,13-15} Their core concept of method is WHO Guide to Good Prescribing, which is used and developed in medical faculty in both developing countries and developed countries.¹⁶⁻¹⁹

In this study, it is shown that a significant increase of knowledge in pharmacotherapy was found as depicted through their grade scores. Before the intervention, more than 85%

subjects got D or E (less satisfactory and fail). Despite the fact that as many as 22.2% subjects still got D or E after intervention, there are is an increasing number of students who get C (satisfactory) and B (good) from 13.5% to 70.4% and 1% to 7%, respectively. However, no students with grade A (excellent) found after the intervention.

One possible reason about high percentage (more than 85%) of incoming students' poor results of pre-test grade is that the students are generally the very first students to enter clinical clerkship, and hence they have not yet entered the clinical department such as internal medicine, pediatrics, ophthalmology, etc. Other influencing factors are, only 4-week period is scheduled for basic pharmacology lecture (e.g. introduction to pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamic, etc.), and specific subjects of pharmacology are given separately in the blocks or modules. However, it is shown that some knowledge on pharmacotherapy for particular diseases

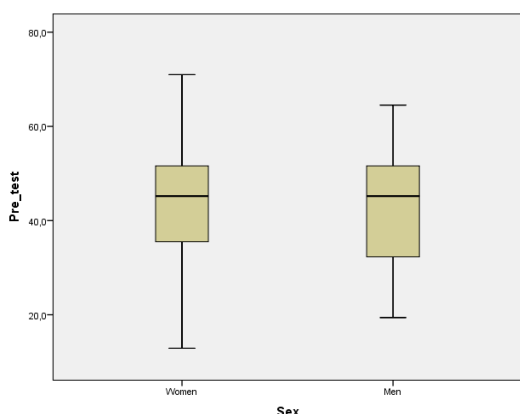


Figure 2 Box-plot of Mean Scores of Pre-test by Gender

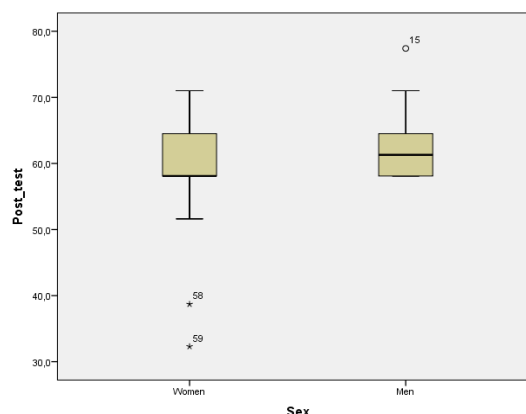


Figure 3 Box-plot of Mean Scores of Post-test by Gender

Table 4 Number and Percentage of Students Based on Grades

Letter Grade	Predicate	Range of Numerical Grade	Number of Subjects (%)		Percentage of Increase or Decrease of Students' Achievement
			Pre-test	Post-test	
A	Excellent	80.00–100.00	0 (0)	0 (0)	0%
B	Good	68.00–79.99	1 (1)	6 (7)	500%
C	Satisfactory	56.00–67.99	11 (13.5)	57 (70.4)	418%
D	Less satisfactory	45.00–55.99	27 (33.3)	14 (17.2)	↓48%
E	Fail	0.00–44.99	42 (51.8)	4 (5)	↓950%
Total			81 (100)	81 (100)	

significantly increased during their clerkship in our department. As stated also in the goal of the module, students were firstly introduced to the decision making process according to the WHO Guide to Good Prescribing, namely 6-steps of rational therapy: step 1: define the patient's problem; step 2: specify the therapeutic objective; step 3: verify whether your p-treatment is suitable for this patient; step 4: start the treatment; step 5: give information, instructions and warnings; and last, step 6: monitor (stop) the treatment. This module emphasizes students to have better understanding in the process of selecting medicines according to the context of patients they are facing.

Limitation of this study is that it does not employ a control group. Nevertheless, we had tried setting students set as control, i.e. students who had not taken this module yet. However, it is difficult to get their post-test accurately since they were already in another department's clerkship.

Conclusion

This integrative pharmacotherapy approach, far as we know, is one of its kind, to put the pharmacology in clinical context in clerkship, especially focusing on the decision making process in pharmacotherapy of which medical students should learn as earlier as possible. With regards to the outcome, we have not

conducted a correlation study between the pharmacotherapy learning of this model and student's Objective Structure Pharmacotherapy Examination (OSPE) graduation rate. It is also necessary to examine the success of students in joining Uji Kompetensi Mahasiswa Program Profesi Dokter (UKMPPD)/Competency Test of Medical Doctor Profession Program with Objective Structured Clinical Examination (OSCE) model, particularly by looking at examination's result of prescription writing.

Funding

The study was funded by Faculty of Medicine of Universitas Kristen Indonesia's research funding.

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. Naples JG, Hanlon JT, Schmader KE, Semla TP. Recent literature on medication errors and adverse drug events in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(2):401–8. doi: 10.1111/jgs.13922
2. Bos JM, van den Bemt PMLA, de Smet PAGM De, Kramers C. The effect of

- prescriber education on medication related patient harm in the hospital: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5): 953–61. doi: 10.1111/bcp.13200
3. Truter A, Schellack N, Meyer JC. Identifying medication errors in the neonatal intensive care unit and paediatric wards using a medication error checklist at a tertiary academic hospital in Gauteng, South Africa. *S Afr J Child Heal.* 2017;11(1):5–10. doi: 10.7196/SAJCH.2017.v11i1.1101
 4. Sandilands EA, Reid K, Shaw L, Bateman DN, Webb DJ, Dhaun N, et al. Impact of a focussed teaching programme on practical prescribing skills among final year medical students. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;71(1):29–33. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03808.x
 5. Celebi N, Kirchhoff K, Lammerding-Köppel M, Riessen R, Weyrich P. Medical clerkships do not reduce common prescription errors among medical students. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010;382(2):171–6. doi: 10.1007/s00210-010-0530-9
 6. Vollebregt JA. From learning objectives to students competence: Transformation into a pharmacotherapy context-learning programme (PhD thesis). Amsterdam: Vrije Universiteit; 2004.
 7. de Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA, et al. Guide to good prescribing: A practical manual. Geneva: WHO Action Programme on Essential Drugs; 1994.
 8. Hidayat A. Cara hitung rumus Slovin besar sampel, 2019. [Accessed on: 25 February 2019]. Available from: <https://www.statistikian.com/2017/12/hitung-rumus-slovin-sampel.html>
 9. Konsil Kedokteran Indonesia. Standar kompetensi dokter Indonesia, edisi kedua. Jakarta: Konsil Kedokteran Indonesia; 2012.
 10. Tichelaar J, Kan C Van, Unen RJ Van. The effect of different levels of realism of context learning on the prescribing competencies of medical students during the clinical clerkship in internal medicine: An exploratory study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):237–42. doi: 10.1007/s00228-014-1790-y
 11. Shankar P, Upadhyay D, Dubey A, Mishra P. Prescribing patterns among paediatric inpatients in a teaching hospital in western Nepal. *Singapore Med J.* 2006;47(4):261–5.
 12. Mahmood A, Elnour AA, Ali AAA, Hassan NAGM, Shehab A, Bhagavathula AS. Evaluation of rational use of medicines (RUM) in four government hospitals in UAE. *Saudi Pharm J.* 2016;24(2):189–96. doi:10.1016/j.jsps.2015.03.003
 13. Hogerzeil HV, Bimo, Ross-Degnan D, Laing RO, Ofori-Adjei D, Santoso B, et al. Field tests for rational drug use in twelve developing countries. *Lancet.* 1993;342(8884):1408–10. doi: 10.1016/0140-6736(93)92760-q
 14. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: A systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):692–701. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70054-8
 15. Santoso B, Suryawati S, Prawaitasari JE. Small group intervention vs formal seminar for improving appropriate drug use. *Soc Sci Med.* 1996;42(8):1163–8. doi: 10.1016/0277-9536(95)00390-8
 16. Barber SL, Huang B, Santoso B, Laing R, Paris V, Wu C. The reform of the essential medicines system in China: A comprehensive approach to universal coverage. *J Glob Health.* 2013;3(1):10303. doi: 10.7189/jogh.03.010303
 17. Vollebregt JA, Metz JCM, de Haan M, Richir MC, Hugtenburg JG, de Vries TPGM. Curriculum development in

- pharmacotherapy: Testing the ability of preclinical medical students to learn therapeutic problem solving in a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 61(3):345–51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02571.x
18. Tichelaar J, Uil den SH, Antonini NF, van Agtmael MA, de Vries TPGM, et al. A ‘SMART’ way to determine treatment goals in pharmacotherapy education. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):280–4. doi: 10.1111/bcp.12919
19. Brinkman DJ, Tichelaar J, van Agtmael MA, de Vries TPGM, Richir MC. Self-Reported confidence in prescribing skills correlates poorly with assessed competence in fourth-year medical students. 2015;55(7):825–30. doi: 10.1002/jcph.474

Masalah-Masalah terkait Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2: Sebuah Studi Kualitatif

Retno Wahyuningrum¹, Djoko Wahyono², Mustofa³, Yai S. Prabandari⁴

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka, Kolaka, Indonesia, ²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ³Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, ⁴Departemen Perilaku Kesehatan Lingkungan dan Kedokteran Sosial, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Pengelolaan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang kompleks memicu masalah-masalah yang menyebabkan sasaran terapi tidak tercapai. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi masalah-masalah yang dialami pasien DMT2 dalam pengobatan. Pendekatan kualitatif digunakan dalam desain penelitian ini. Pengumpulan data melalui wawancara semiterstruktur, bertatap muka. Rekrutmen partisipan dilakukan di poliklinik penyakit dalam rumah sakit di Yogyakarta (RSUD Sleman, RS Bethesda, dan RSUD Wates) pada bulan November 2015–Mei 2016. Kombinasi pertanyaan terbuka dan tertutup diterapkan untuk memperoleh jawaban dari partisipan. Pertanyaan-pertanyaan wawancara terkait dengan pemahaman tentang penyakit dan obat, aktivitas perawatan diri diabetes, komunikasi dengan tenaga kesehatan, dukungan sosial, dan kondisi psikologis. Setiap sesi wawancara direkam audio, ditranskrip *verbatim*, dan dianalisis menggunakan matriks. Partisipan juga diperiksa kadar HbA1c untuk mengetahui baik-buruknya kontrol glikemik. Dua puluh tiga partisipan memenuhi sesi wawancara, berusia antara 35–72 tahun dan didominasi perempuan (n=12). Kadar HbA1c rata-rata 7,9±2,0 %. Hasil analisis data teridentifikasi masalah pasien DMT2 dikategorikan menjadi masalah terkait faktor demografi, sosial, gaya hidup, hubungan dengan tenaga kesehatan, pemahaman mengenai penyakit, efek penyakit, pengendalian penyakit, komorbiditas, pengetahuan tentang pengobatan, dan asupan obat. Pemberian edukasi dan konseling kefarmasian sebaiknya tidak hanya berorientasi pada terapi farmakologi saja, namun juga memberikan motivasi pada pasien untuk mengubah perilaku, serta mempertimbangkan faktor psikologis dalam pengelolaan DMT2.

Kata kunci: Diabetes melitus, edukasi, konseling, masalah terkait pengobatan, wawancara

Medication-related Problems in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Qualitative Study

Abstract

The complexity of type 2 diabetes mellitus (T2DM) management offers plenty of challenges to patients. Poor glycaemic control, the presence of complications and comorbidities, and non-adherence furnish the challenges in arranging glycaemic target. This study was performed to explore the medication-related problems experienced by T2DM patients during treatment. Qualitative research was conducted through face-to-face semi-structured interviews. The combination of open- and closed-ended questions was formulated focusing on domains including illness- and medicine-related knowledge, diabetes self-care activities, patient–healthcare professional communication, social support, and psychological conditions. Interview sessions were audio-recorded, transcribed *verbatim*, and analyzed into matrix. Glycated hemoglobin (HbA1c) were measured to assess glycaemic control. Twenty-three T2DM outpatients from three general hospitals in Yogyakarta (Sleman District Hospital, Bethesda Hospital, and Wates District Hospital) were recruited and completed the protocol. The participants were 35–72 years old, was dominated by female (n=12), and had a mean HbA1c level 7.9 ± 2.0 %. Perceived factors leading medication therapy problems were of three types and related to: patient-, clinical condition-, and medicine-related factors. Patient-related factors were related to sociodemographic, lifestyle, and relationship with healthcare provider. Clinical condition-related factors included knowledge about illness, effects of illness, control over symptoms, comorbidities. Medicine-related factors associated with lack of knowledge about medicines and medicine use. This study concluded that behavior change and psychological well-being should be noticed when leading diabetes education and counseling.

Keywords: Counseling, diabetes mellitus, education, interview, medication therapy problems

Korespondensi: Dr. apt. Retno Wahyuningrum, M.Sc., Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Sembilanbelas November Kolaka, Kolaka, Sulawesi Tenggara 93517, Indonesia, *email:* retno2408@yahoo.co.id
Naskah diterima: 31 Juli 2019, Diterima untuk diterbitkan: 28 Februari 2020, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

Penyakit diabetes melitus (DM) termasuk dalam sepuluh penyakit tidak menular yang menduduki peringkat teratas kasus terbanyak dan merupakan penyakit dengan beban pembiayaan terbesar.¹ DM tipe 2 (DMT2) merupakan bentuk paling umum dari diabetes. Terapi pengobatan DMT2 terdiri dari lima komponen utama yaitu pengaturan makan, olahraga, pemantauan status metabolik, terapi farmakologi, dan edukasi.^{2,3} Sebagian besar pasien DMT2 mengalami kesulitan dalam pengelolaan diri terkait aktivitas fisik, makan sehat, penggunaan obat, pemantauan glukosa darah, serta pengelolaan stres.⁴⁻⁶ Menurut perspektif dokter, sebagian besar pasien yang mendapatkan terapi insulin gagal mencapai sasaran terapi disebabkan faktor pola hidup, ketidakpatuhan, dan kekhawatiran tentang biaya pengobatan yang tidak ditanggung oleh asuransi (*out-of-pocket costs*).⁷

Beberapa contoh masalah terkait dengan obat yang paling banyak ditemukan pada pasien DMT2 adalah penggunaan obat tanpa indikasi (*proton pump inhibitor* atau H₂ blocker diresepkan saat tidak ada indikasi gastritis atau ulkus),⁸ penggunaan obat yang tidak tepat oleh pasien, pemilihan obat yang tidak tepat terkait dengan indikasi (pasien dengan kadar HbA1c <7,5% diresepkan insulin, bukan antidiabetes oral), kontraindikasi dengan kondisi fisiologis (pasien usia lanjut diresepkan metformin, padahal obat tersebut tidak direkomendasikan untuk orang yang berusia di atas 70 tahun), kepatuhan (obat tidak diminum), interaksi obat dengan obat, masalah dosis obat (terlalu rendah dan terlalu tinggi), serta efek samping obat.⁹⁻¹¹ Masalah lainnya adalah gaya hidup yang tidak tepat, meliputi konsumsi rokok, kegemukan (indeks massa tubuh >25 kg/m²), kurang olahraga, kurang kunjungan rutin ke dokter mata atau ahli penyakit kaki (podiatris), keterbatasan pengetahuan mengenai penyakit serta tidak

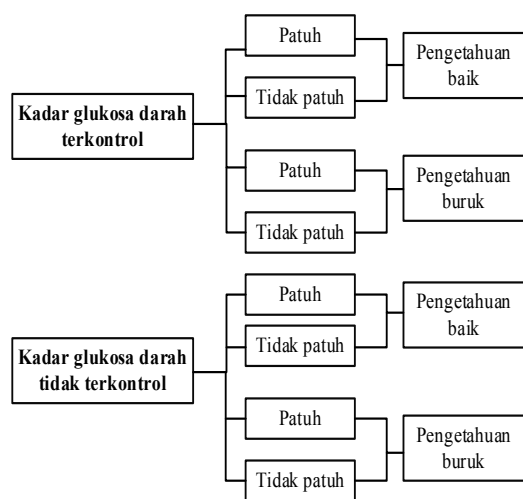
menyadari tipe DM yang diidap, pengaruh negatif dari makanan (alkohol atau coklat) terhadap kadar glukosa darah, pengaruh obat pada penyakit dan/atau komplikasi, penyebab hipoglikemia, cara mengendalikan glukosa darah dengan makanan, dan tidak mengetahui efek merugikan dari obat.^{9,12} Selain masalah tersebut, faktor-faktor psikososial seperti stres, ansietas, kurangnya dukungan dari anggota keluarga, serta perilaku, turut mempersulit tercapainya kontrol glikemik yang optimal.⁴

Sifat dari penyakit DM yaitu tidak dapat disembuhkan dan seringkali menimbulkan komplikasi di banyak bagian tubuh, serta meningkatkan risiko kematian dini.¹³ Kurang lebih 800 ribu pasien DM telah mengalami amputasi kaki, kebutaan, kerusakan saraf, gagal ginjal, stroke, dan serangan jantung.¹ Prevalensi retinopati diabetik di Indonesia adalah 43,1% terutama pada pasien DM di daerah pedesaan, dengan usia 60–70 tahun, dengan durasi DM lebih dari 20 tahun.¹⁴ Hal itu dipicu kurangnya kesadaran masyarakat mengontrol glukosa darah, serta mengubah pola hidup meski kadar glukosa darahnya di atas normal.¹⁵ Penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi permasalahan yang dijumpai dalam pengobatan pasien DM, dan hasil penelitian ini digunakan sebagai dasar pengembangan modul konseling yang dapat diterapkan untuk meningkatkan pengetahuan tentang DM, perilaku, kepatuhan pengobatan, dan luaran klinik pasien DMT2.

Metode

Desain

Studi kualitatif dilakukan untuk menggali pemahaman, persepsi, sikap, tindakan dan pengalaman terkait penyakit dan pengobatan, serta masalah-masalah yang terkait dengan psikologis dan kehidupan sosial yang dapat memengaruhi penyakit dan pengobatan.^{15,16} Pengumpulan data dilakukan dengan teknik wawancara semiterstruktur dengan cara tatap



Keterangan:

- Patuh-tidaknya pasien dalam menggunakan obat diidentifikasi dari informasi terkait dengan frekuensi tidak minum obat atau tidak suntik insulin dalam satu bulan terakhir.
- Baik-buruknya pengetahuan pasien tentang obat diidentifikasi dari bisa-tidaknya pasien menyebutkan dengan benar nama atau identitas obat yang sedang digunakan, fungsi obat, efek yang diharapkan dan tidak diharapkan, cara penggunaan, tempat penyimpanan, pengalaman menggunakan obat/obat tradisional.
- Baik-buruknya pengetahuan pasien tentang penyakit dipastikan dari penjelasan pasien tentang penyebab dan gejala penyakit, sifat penyakit, kadar glukosa darah normal, komplikasi DM, penyakit penyerta, pengelolaan penyakit termasuk kebiasaan olahraga, diet, pemeriksaan kadar glukosa darah, pemeriksaan kaki sendiri, kondisi penglihatan.

Gambar 1 Variasi Informan Penelitian

muka langsung dengan informan. Seluruh percakapan direkam dengan menggunakan alat perekam suara atas persetujuan partisipan. Respon nonverbal (seperti tersenyum, tertawa, terlihat sedih, merasa marah, ragu-ragu) yang muncul selama wawancara dicatat apabila perlu. Penulisan naskah publikasi penelitian ini mengacu pada *Standards for Reporting Qualitative Research (SRQR)*.¹⁷

Tempat dan subjek penelitian

Rekrutmen partisipan dilakukan di rumah sakit umum yang terletak di Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) yang merupakan provinsi dengan prevalensi penderita DM tertinggi di Indonesia.¹⁸ Rumah sakit pertama yang dipilih yaitu RSUD Sleman yang merupakan rumah sakit milik pemerintah daerah kabupaten yang berpenduduk terbanyak se-provinsi.¹⁹ Kedua, RSUD Wates yang mewakili daerah rural. Ketiga, RS Bethesda yang terletak di kawasan strategis pusat Kota Yogyakarta. Rumah sakit-rumah sakit tersebut merupakan fasilitas layanan kesehatan sekunder tipe B, memiliki pelayanan spesialis penyakit dalam, dan terakreditasi paripurna. Pengambilan data dilakukan pada tahun 2015–2016.

Partisipan dipilih secara *purposive* dengan teknik sampling variasi maksimum (Gambar 1) untuk memperoleh keragaman informan.²⁰

Kriteria inklusi partisipan adalah pasien rawat jalan yang didiagnosis dokter DMT2 (tertulis dalam rekam medik) yang berkunjung di poliklinik penyakit dalam; berusia 18 tahun atau lebih; mendapatkan terapi antidiabetes oral (ADO) saja, insulin saja, atau kombinasi keduanya; bersedia untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan. Pasien-pasien yang mengalami gangguan pada fungsi pendengaran, tidak mampu diajak berkomunikasi, pikun, dan tidak memenuhi sesi wawancara dieksklusi.

Instrumen penelitian

Pedoman wawancara semiterstruktur digunakan untuk mengumpulkan data (Tabel 1). Pengembangan panduan wawancara ini mulanya dilakukan dengan proses pencarian referensi secara komprehensif dari pustaka maupun penelitian-penelitian terdahulu.^{9,21–30} Partisipan tidak mengalami kesulitan ketika menjawab pertanyaan dalam sesi wawancara karena menggunakan bahasa yang sederhana dan mudah dimengerti tanpa menggunakan istilah-istilah medis. Pertanyaan terbuka dan tertutup digunakan untuk memperoleh jawaban dari partisipan. *Probing* dilakukan untuk memperoleh keterangan secara lebih mendalam dari respon partisipan terhadap suatu pertanyaan. Pertanyaan wawancara

Tabel 1 Pedoman Wawancara

Tema	Contoh Pertanyaan dan <i>Probing</i>
Penyebab dan sifat penyakit	<p>Menurut bapak/ibu apa sebenarnya sakit gula atau diabetes itu?</p> <p>Probing:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mungkin dapat dijelaskan lebih lanjut, sakit gula itu sakit yang parah atau hanya sakit yang ringan saja? 2. Mengapa bapak/ibu menderita sakit tersebut? 3. Apakah sakit gula dapat disembuhkan?
Penyakit penyerta dan komplikasi diabetes melitus	<p>Apa yang bapak/ibu lakukan selain minum obat untuk mengurangi keparahan sakit gula?</p> <p>Menurut bapak/ibu apa yang akan terjadi bila sakit gulanya tidak diobati?</p> <p>Probing:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Menurut bapak/ibu jika sakit gula tidak terkontrol apakah bisa kemungkinan menjadi sakit darah tinggi atau jantung atau ginjal? 2. Setelah didiagnosis mengalami sakit gula, apakah bapak/ibu pernah mengalami sakit lain? Menurut bapak/ibu apakah sakit tersebut ada hubungannya dengan sakit gula?
Perilaku perawatan diri	<p>Apakah menurut bapak/ibu olahraga bisa meringankan sakit bapak/ibu?</p> <p>Probing: Apakah bapak/ibu sering berolahraga? Olahraga apa yang bapak/ibu jalankan?</p>
Penggunaan obat	<p>Apa saja yang bapak/ibu harapkan setelah mengonsumsi obat-obat gula?</p> <p>Probing:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apakah dokter/apoteker menjelaskan tentang fungsi obat-obat tersebut? 2. Bagaimana bapak/ibu menggunakan obat tersebut? (dosis, frekuensi, waktu minum obat/suntik insulin, cara minum obat/suntik insulin) <p>Apakah bapak/ibu pernah mengalami efek yang tidak diinginkan setelah minum obat/suntik insulin?</p> <p>Probing:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bagaimana bapak/ibu menangani efek tersebut? 2. Apakah bapak/ibu merasa khawatir obat-obat tersebut menyebabkan penyakit/masalah kesehatan lain? <p>Apakah bapak/ibu menggunakan obat lain selain yang diberikan rumah sakit? Obat tradisional/alternatif mungkin?</p> <p>Probing:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dari manakah bapak/ibu mendapatkan obat tradisional/jamu/alternatif tersebut? 2. Apakah ada pengaruh yang lebih baik jika menggunakan obat tersebut daripada obat yang diresepkan dokter?
Komunikasi dengan tenaga kesehatan	<p>Pernahkah bapak/ibu berkonsultasi dengan dokter atau tenaga kesehatan yang lain tentang sakit gula?</p> <p>Probing: Apa yang dokter anjurkan untuk mengurangi sakit bapak/ibu? Bagaimana hasil yang dirasakan setelah mengikuti anjuran dokter?</p>
Peran keluarga terdekat	<p>Siapa di antara anggota keluarga atau teman yang sering mengingatkan minum obat/suntik insulin atau melakukan hal lain yang berkaitan dengan kesembuhan sakit bapak/ibu?</p> <p>Probing: Secara umum, seberapa puas bapak/ibu dengan dukungan yang diberikan teman/keluarga terkait dengan kesembuhan penyakit?</p>
Pengelolaan stres psikologis	<p>Bagaimana pendapat bapak/ibu tentang pengaruh stres terhadap kondisi kesehatan?</p> <p>Probing: Menurut bapak/ibu mana yang lebih dominan meningkatkan gula darah: makanan, kurang olahraga, atau pikiran? Bagaimana cara bapak/ibu mengendalikan stres?</p>

terkait dengan pengetahuan tentang penyakit, perilaku perawatan diri dan penggunaan obat diabetes, komunikasi dengan tenaga kesehatan, dukungan sosial, dan pengelolaan stres psikologis. *Probing* digunakan sebagai cara untuk mengklarifikasi jawaban partisipan atau memperoleh keterangan tambahan yang lebih terperinci dan spesifik.

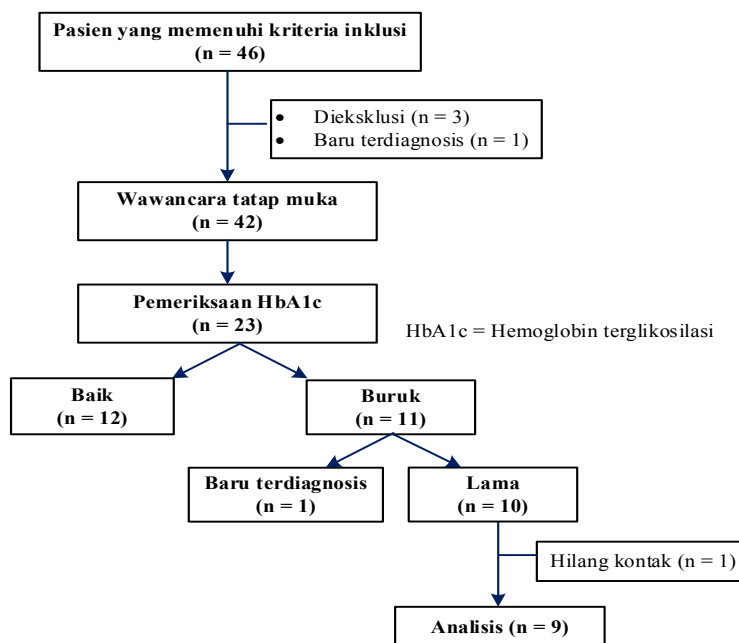
Proses wawancara

Proses wawancara dilakukan dalam Bahasa Indonesia. Jika partisipan memiliki kendala pada bahasa, maka tanya-jawab dilakukan dalam Bahasa Jawa, yang merupakan bahasa lokal masyarakat Yogyakarta. Pengumpulan data dilakukan oleh peneliti utama yaitu penulis pertama yang merupakan karyasiswa Program Studi S3 Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, berjenis kelamin perempuan, dapat berkomunikasi dalam Bahasa Jawa dan Bahasa Indonesia, serta berlatar belakang pendidikan Sarjana Farmasi, Apoteker, Magister Manajemen Farmasi. Durasi wawancara kurang lebih selama 25 sampai 40 menit tergantung respon masing-masing partisipan dalam menanggapi

pertanyaan-pertanyaan yang sedang diajukan. Sebelum wawancara dimulai, data demografi dan penyakit pasien dikumpulkan dengan kuesioner terstruktur yang turut dilampirkan bersamaan dengan lembar informasi dan formulir persetujuan. Wawancara diadakan di ruang tunggu poliklinik/laboratorium/instalasi farmasi rumah sakit, selain itu juga di rumah partisipan bila diperlukan informasi tambahan. Setelah sesi wawancara, partisipan diambil sampel darah untuk diperiksa kadar HbA1c, yang merupakan parameter kontrol glikemik dalam penelitian ini. Pengukuran kadar HbA1c dilakukan di laboratorium klinik Prodia dengan metode *ion exchange high-performance liquid chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) (Gambar 2).

Kelaikan etik

Persetujuan etik telah diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada-RS Dr. Sardjito dengan nomor KE/FK/576/EC/2015 sebelum penelitian dimulai.



Gambar 2 Gambaran Umum Penelitian

Formulir *informed consent* dalam Bahasa Indonesia telah ditandatangani oleh semua partisipan.

Analisis data/evaluasi

Seluruh hasil rekaman suara selama sesi wawancara ditranskrip verbatim ke *Microsoft Word* 2013 oleh tujuh orang asisten penelitian. Sebelum dilanjutkan untuk analisis, setiap transkrip dibaca kembali oleh peneliti utama untuk dilakukan identifikasi terhadap hal-hal yang masih memerlukan klarifikasi lebih lanjut atau informasi tambahan. Data mentah dikategorikan ke dalam matriks (*Microsoft Excel* 2013) yang berisi tema-tema yang ada di panduan wawancara, kemudian didiskusikan bersama dengan ahli yang kompeten (penulis keempat) untuk mengevaluasi temuan di lapangan. Masalah terkait dengan pengobatan berdasar atas *Pharmaceutical Care Network Europe Version 6.2, systematic review* mengenai faktor-faktor yang berkontribusi terhadap masalah-masalah terkait pengobatan ditinjau dari perspektif pasien DM, dan *framework* untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan pasien^{21,28,31} digunakan sebagai acuan pengkategorian. Data yang diperoleh dari partisipan dengan kontrol glikemik baik dibandingkan dengan yang memiliki kontrol glikemik buruk untuk memastikan keabsahan data (*trustworthiness*). Pengambilan data lalu dilanjutkan sampai saturasi teoritis tercapai, yaitu ketika tidak diperoleh informasi baru pada saat wawancara berikutnya.³²

Hasil

Terdapat total 23 partisipan yang berhasil diwawancara dan diketahui data mengenai kontrol glikemiknya. Sebanyak 11 dari 23 partisipan memiliki kontrol glikemik buruk (HbA1c >7%). Salah satu di antaranya merupakan pasien baru didiagnosis sehingga hanya dapat diperoleh informasi mengenai faktor-faktor yang diduga menjadi pemicu

munculnya penyakit. Karakteristik partisipan yang diperiksa kadar HbA1c-nya disajikan dalam Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, DM2 lebih banyak dialami oleh pasien perempuan, dan sebagian besar dialami pada orang berusia 50 tahun ke atas, tidak bekerja/pensiun, dan memiliki pendidikan tinggi. Seluruh partisipan tinggal dengan pasangannya (suami/istri). Dari 23 partisipan, terlihat bahwa rata-rata kontrol glukosa darah melebihi target pengendalian DM yang disepakati oleh para ahli (HbA1c >7%), meskipun demikian, sasaran terapi disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien. Sebagian besar partisipan mendapatkan terapi antidiabetes oral (ADO) saja, baik tunggal maupun kombinasi. Durasi penyakit ke-23 partisipan rata-rata lebih dari 10 tahun. Median umur partisipan adalah 58 tahun dengan *range* 35–72 tahun.

Subtema atau kategori yang teridentifikasi sebagai pemicu masalah yang dialami pasien DM2 dalam pengobatannya adalah faktor terkait dengan pasien (antara lain demografi, sosial, gaya hidup, dan hubungan dengan tenaga kesehatan), faktor terkait kondisi klinik (meliputi pemahaman tentang penyakit, efek penyakit, pengendalian penyakit, dan komorbiditas), faktor terkait obat (seperti pengetahuan tentang pengobatan, dan asupan obat). Rincian hasil identifikasi melalui wawancara dapat dilihat pada Gambar 3.

Faktor terkait pasien

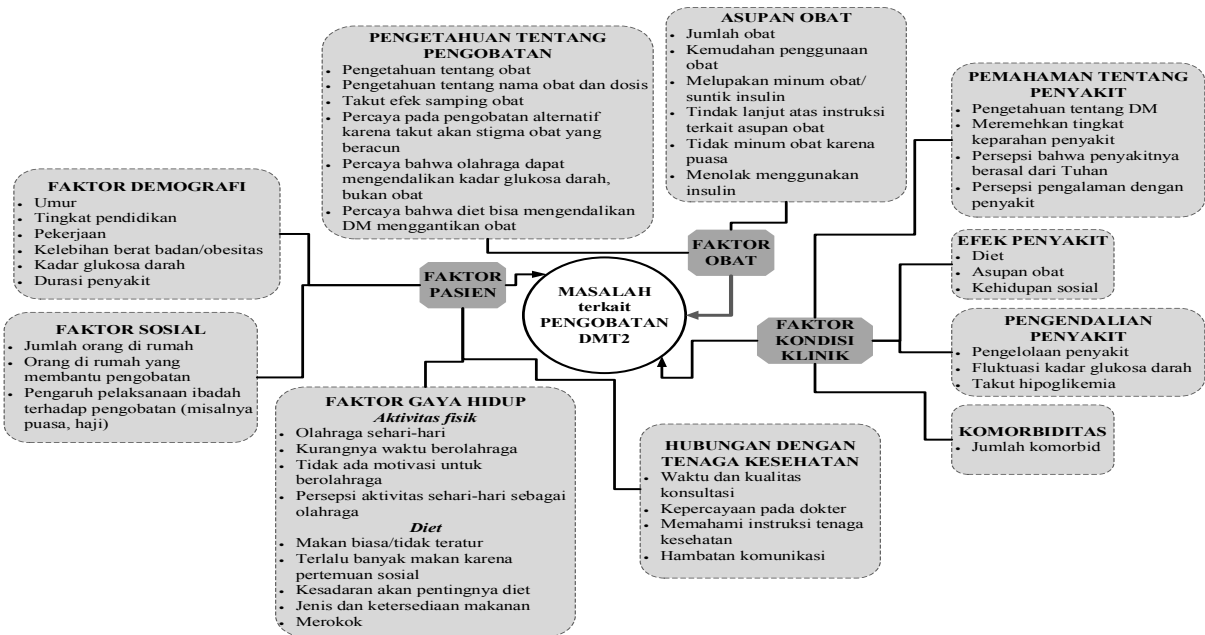
Dari 9 partisipan yang dianalisis, semuanya merupakan penderita DM yang menahun (median durasi penyakit 10 tahun dengan *range* 1,5–30 tahun) dan memiliki kendali DM yang buruk (median HbA1c 9,3% dengan *range* 7,1–12,9%), ditemukan terdapat 1 orang berusia di bawah 50 tahun yang menyatakan tidak patuh terhadap rejimen terapi karena mengalami reaksi obat yang tidak diinginkan.

“*Actos [nama dagang obat DM oral] jarang*

Tabel 2 Karakteristik Demografi dan Klinis Partisipan (n=23)

Karakteristik	n	%	Rata-Rata±SD (Median; Minimum-Maksimum)
Jenis Kelamin			
Perempuan	12	52	
Status Perkawinan			
Menikah	23	100	
Usia* (tahun)			57,5±10 (58; 35–72)
<50	4	17	
≥50	19	83	
Pendidikan Terakhir			
SD	1	4	
SMP–SMA	10	44	
Diploma	5	22	
Sarjana	6	26	
Master	1	4	
Pekerjaan			
Pensiun/tidak bekerja	14	65	
Durasi Penyakit* (tahun)			10,7±10,4 (8; 0–33)
<1	3	13	
1–5	5	22	
>5	15	65	
Indeks Massa Tubuh* (kg/m²)			25,2±3,7 (24,1; 18,9–33,2)
Normal	6	26	
Gemuk	7	30	
Obese	10	44	
Jumlah ADO yang Diminum			
1 ADO	12	52	
Kombinasi 2 ADO	4	17	
Kombinasi 3 ADO	3	13	
Kombinasi 4 ADO	2	9	
Jumlah Item Obat yang Diminum*			4,5±1,7 (4; 1–8)
1	1	4	
3	8	35	
4	3	13	
5	4	17	
6	4	17	
7	2	9	
8	1	4	
Jumlah Insulin yang Digunakan			
1	11	92	
2	1	8	
Pengobatan			
Insulin dan ADO	7	30	
Insulin saja	5	22	
ADO saja	11	48	
HbA1c* (%)			7,9±2,0 (6,9; 5,8–12,9)
Kontrol glikemik buruk	11	48	

Keterangan: ADO=Antidiabetes oral



Gambar 3 Subtema yang Teridentifikasi dari Wawancara

(Dipresentasikan dalam poster di Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2019)

saya minum. Soalnya kalau minum itu kakinya bengkak.” (perempuan, 35 tahun, #06)

Pada pasien dengan latar belakang pendidikan yang mempelajari makhluk hidup diperoleh jawaban lebih rinci mengenai pengetahuan tentang penyakitnya.

“Yang saya tahu, gangguan pada manajemen gula karena faktor insulin bisa atau reseptor insulin bisa dari seluruh jaringan, seluruh sel yang ada, seluruh sistem yang ada, seluruh kelenjar yang ada kalau sudah degenerasi kemudian sampai pada poin yang tersulit untuk menggantikannya seperti ini coba, kalau insulin saya itu sampai pada batas yang sangat rendah otomatis kan kita depend on insulin. Kalau sudah seperti itu, apa daya kita? Coba kalau memang ada metode yang bisa me-refresh sel-sel beta, semuanya kembali normal.” (pendidikan sarjana biologi, laki-laki, 52 tahun, #05)

Salah satu partisipan merupakan pensiunan

dari Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN), khususnya di sarana logistik, melaporkan bahwa ia banyak bergaul dengan tenaga kesehatan sehingga pengetahuan tentang obat diakuinya lebih baik. Hal itu menyebabkan persepsi penggunaan obat herbal tidak aman.

“Saya seperti herbal-herbal itu kan tidak uji klinik, saya takut. [kalau obat yang diberikan dokter?] Nah, itu saya tahu (teruji klinik). Soalnya saya sejak kecil (awal) memang (bekerja) di BKKBN di bagian logistiknya. Saya kan pimpinan di sarana di tingkat kabupaten. Jadi obat-obatan harus melalui saya. Saya tahu sedikit-sedikit (tentang) obat. Teman dokter banyak. Di samping itu, istri saya bidan, jadi saya kalau mau beli obat ini baca-baca (rincian tentang produk obat) jadi saya ketakutan sendiri, lah.” (laki-laki, 66 tahun, #12)

Pernyataan selanjutnya mengimplikasikan bahwa pemahaman pasien mengenai kadar glukosa darah rendah dan tinggi sangat

penting, agar dapat menginterpretasikan hasil pemeriksaan glukosa darah mandiri. Hal tersebut berguna dalam pengaturan diri terkait dengan jumlah dan jenis makanan, olahraga, maupun untuk mengetahui efektivitas obat atau insulin.

“Saya kalau (glukosa darah) puasa harusnya 100 kurang dikit, tapi (hasil pemeriksaan) 100 lebih sedikit. Berarti pola makan saya masih kebanyakan. Terus nanti (setelah makan) minum obat (diperiksa kadar glukosa darah 2 jam sesudah makan) harusnya 150 ke bawah, (hasil pemeriksaan) saya 132. Pernah saya tidak minum obat, saya kebetulan di pesta ada minuman makanan yang enak-enak lah ya, ada es ada lain-lain manis-manis semua. Terus sampai rumah cek, lho kok 218. Terus saya minum obat, turun cepat.” (laki-laki, 66 tahun, #12)

Faktor terkait kondisi klinik

Persepsi seseorang tentang penyakit DM tergantung pada pengalaman yang pernah dialami sendiri atau penderita lain. Pasien DM cenderung menganggap bahwa penyakitnya bukan merupakan penyakit yang parah karena tidak mengharuskan mereka terbaring sepanjang waktu selayaknya orang sakit.

“Penyakit ini termasuk ringan, ada yang lebih parah. Kalau ibu ini gula kering. Kalau gula basah itu misalnya ada luka kebacok atau kesandung, lama sembuh ndak bisa sembuh. Seperti temen saya itu sampe dipotong kakinya.” (perempuan, pendidikan Sekolah Dasar, 62 tahun, #43)

Pasien dengan durasi DM lebih lama cenderung telah dapat menerima kondisi penyakitnya. Berbeda dengan pasien yang baru terdiagnosis harus melalui tahap penyangkalan (*denial*), marah (*anger*), menawar (*bargaining*), dan depresi.

“...saya berpikir yang namanya hidup mati itu Tuhan yang ngatur, tapi kalau kita bisa katakanlah mengikuti aturan main yang diciptakan Tuhan kenapa enggak? Termasuk kalau terpaksa harus minum obat, ngapain kita nggak minum obat? nggak minum obat nyatanya gulanya langsung naik. Ngapain kita enggak suntik insulin, pada saat kita depend on insulin, kalau enggak ada insulin ya kita klenger sendiri kan.” (laki-laki, 52 tahun, #05)

Kebiasaan yang terdapat dalam suatu masyarakat menjadikan pengalaman masa lalu sebagai acuan memahami karakteristik penyakit maupun menentukan sikap dan tindakan, termasuk implementasi pengaturan makan.

Manusia sebagai makhluk sosial tidak dapat lepas dari lingkungan. Dalam kehidupan bermasyarakat, sering terjadi hal-hal di luar harapan yang memicu terjadinya stres.

“... di samping itu pikiran. nah itu kuncinya, jadi makanya saya kemarin ngurus pemilu itu saya didaftar masuk KPPS. Dulu kan saya di tingkat kecamatan, PPPK. Terus panwas, tapi sekarang saya mundur soalnya saya tidak mau terlalu beban berat. Itu di antaranya, jadi pikiran harus santai, itu memengaruhi (gula darah).” (laki-laki, 66 tahun, #12)

Faktor terkait obat

Pemahaman pasien mengenai mekanisme kerja obat yang sedang dikonsumsi berpengaruh pada perilaku patuh terhadap setiap rejimen terapi.

“Kalau acarbose eclid itu pada suapan pertama, dia harus segera bekerja mengendalikan substansi karbohidrat yang ada supaya nanti tidak segera pecah. Pelan-pelan. Kemudian kalau metformin sehabis makan. Itu yang disarankan begitu. Kalau

metformin tiga kali, tapi saya tergantung makan. Jadi kadang-kadang posisi sibuk nggak mungkin makan tiga kali ya sudah dua kali, ambil posisi itu, begitu.” (laki-laki, 52 tahun, #05)

Anggapan bahwa obat herbal bebas efek samping mendasari masyarakat yang masih menggunakan bahan alam untuk mengobati penyakit.

“Saya coba pake daun insulin, itu katanya bagus. Ya memang bagus, itu cuman apa ya? Lama-lama tu kok rasanya bosan gitu. Banyak kok yang nanem-nanem daun-daun itu buat obat.” (perempuan, 62 tahun, #43)

Pasien DMT2 dengan durasi penyakit lama telah membuktikan bahwa olahraga efektif menjaga kadar glukosa darah pada kisaran normal. Namun, terlalu sibuk dengan pekerjaan menjadikan pasien merasa tidak memiliki waktu dan kesempatan untuk berolahraga.

“Empat bulan terakhir saya off. Jalan itu tidak intens karena waktu tadi, biasanya kalau saya punya waktu, habis subuh biasanya saya (naik) sepeda 20 menit selesai, tapi akhir-akhir ini sudah tidak memungkinkan saya melakukan itu. Dan mungkin ini yang memperparah kondisi yang ada. Saya dulu waktu awal saya kombinasi dengan sepeda wuuuuh langsung turun (gula darah) ke sisi normal betul-betul normal. Rentang beberapa bulan sampai saya menghentikan (naik) sepeda. Itu bagus sebenarnya. Gula yang ada pernah cukup rendah, 102 kalau ndak salah waktu puasa itu. Kemudian naik (gula 2 jam sesudah makan) itu 136 waktu itu. Itu nyaman sekali begitu nyaman sekali. Jadwal yang crowded sekali, kita akhirnya terdzolimi begitu.” (laki-laki, 52 tahun, #05)

Pasien dengan DM sering mengalami kesulitan

dalam mengendalikan konsumsi makanan sehari-hari, seperti karbohidrat, lemak maupun protein, kecuali telah terindikasi mengalami kondisi klinis tertentu.

“Iya, saya diet. Tapi diet saya tidak terlalu ini (ketat), mengurangi saja. Jadi misalnya nasi tuh saya makan sedikit. Kemudian santan-santan tuh memang perut saya sudah tidak menerima gitu. Daging-daging juga sudah tidak (makan). Tahu, tempe saya tidak makan. Tahu, tempe, kacang-kacangan hanya kalau pingin sekali ya nyoba aja. Karena kreatinnya tinggi jadi saya mengurangi.” (perempuan, 66 tahun, #11)

Salah satu perilaku yang sering dilakukan oleh pasien saat menggunakan obat adalah lupa, baik dilakukan secara sengaja maupun tidak.

“Pernah (lupa minum obat). Sering. Umpamanya pagi yang glimepiride itu kan setengah jam sebelum makan, itu kadang lebih dari setengah jam baru ingat makan. Katanya kalau insulin nggak boleh kaya gitu. Saya takutnya itu loh. Kadang-kadang belum minum obat tapi sudah makan.” (perempuan, 54 tahun, #32)

Kerjasama antara pasien dengan tenaga kesehatan dalam pengobatan DM diperlukan untuk mencapai keberhasilan terapi.

“Mengapa dok, saya makai insulin kok nggak bisa turun-turun dari 200 dok? nyuntiknya udah 3 kali. Ya itu dokter, hanya belum pas dengan dosisnya. Lha pasnya berapa? Tambahi, nambah 2, 2, 2 (unit). Dulu pernah hanya dikasih 1 hari 1 kali, kok tinggi dok? Pernah 2 kali, masih tinggi dok, akhirnya kembali 3 kali lagi, wah gimana ini (jadi) kelinci percobaan.” (laki-laki, 57 tahun, #02)

Berkembang mitos yang menyebutkan bahwa tingkat keparahan penyakit DM ditandai oleh penggunaan insulin. Selain itu, kekhawatiran akan ketergantungan insulin juga membuat pasien enggan diterapi insulin.

“Terus saya konsul ke dokter spesialis gula, sudah minum (obat) terus, suatu saat saya disuruh lebih baik pakai insulin. Saya tidak bisa menjawab, hanya saya menangis. Kenapa saya harus pakai insulin? Karena menurut saya kalau udah insulin tuh orang sudah parah, sudah mendekati kematian.”
(perempuan, 66 tahun, #11)

Pembahasan

Wawancara pada penelitian berjenis kualitatif memberikan cerita-cerita yang unik tentang pengalaman hidup dengan diabetes secara personal. Terlepas dari keunikan tersebut, hasil yang diperoleh memberikan informasi mengenai aspek-aspek umum yang mendasari pengembangan model edukasi dan konseling yang efektif dan efisien untuk pasien DMT2. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak tercapainya sasaran terapi disebabkan oleh banyak sekali faktor yang kompleks. Hambatan dan tantangan yang dialami pasien DM tidak hanya berasal dari aspek terapi farmakologi saja,^{9,24} akan tetapi juga terkait dengan aspek nonfarmakologi.³³ Penelitian ini mejabarkan permasalahan kompleks yang berpotensi memperburuk kontrol glikemik, di antaranya adalah aktivitas spiritual, jenis dan intensitas olahraga, persepsi pada aktivitas sehari-hari sebagai olahraga, makan biasa/tidak teratur, terlalu banyak mengonsumsi makanan karena pertemuan sosial, kesadaran akan pentingnya diet, jenis dan ketersediaan makanan, merokok, persepsi bahwa penyakitnya berasal dari Tuhan, percaya pada pengobatan alternatif karena takut akan stigma obat yang beracun, percaya bahwa olahraga dan diet bisa mengendalikan kadar glukosa darah bukan obat, dan menolak

menggunakan insulin.

Temuan-temuan pada penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan penentuan target edukasi, yaitu pasien dengan usia yang lebih muda, karena berpotensi untuk mengalami masalah ketidakpatuhan disebabkan kurang menyadari sifat penyakitnya, sejalan dengan hasil studi oleh Ahmad dkk.³⁴ Sesuai prediksi bahwa pasien yang berusia di atas 45 tahun lebih patuh dibandingkan yang lebih muda.³⁵ Selain itu, sesuai dengan hasil studi Zou dkk. bahwa pasien dengan *onset* DM pada usia 31–45 tahun berisiko mengalami retinopati diabetik sebesar 1,815 kali lipat.³⁶ Tingkat dan latar belakang pendidikan menjadi dasar penyampaian materi karena hal tersebut terkait dengan pemahaman pasien terhadap istilah-istilah kesehatan. Pradono dan Sulistyowati dalam studinya menyatakan bahwa pendidikan tinggi mengajarkan orang untuk berpikir logis dan rasional dalam melihat isu dari berbagai perspektif sehingga dapat menganalisis dan memecahkan masalah.³⁷ Penggunaan bahasa asli dan sederhana juga dapat meningkatkan pemahaman pasien. Referensi-referensi tentang edukasi yang terbaru juga perlu disampaikan kepada pasien yang bekerja, hal ini disebabkan mereka memiliki lebih banyak akses dengan materi edukasi. Temuan ini sesuai dengan hasil studi yang dilaporkan oleh Shrestha dkk. bahwa pekerjaan memiliki hubungan yang bermakna dengan pengetahuan, orang yang bekerja lebih terpelajar.³⁸ Sebagian besar pasien DMT2 dengan kontrol glikemik buruk memiliki berat badan berlebih/obes, selaras dengan hasil studi Agrawal dkk.³⁹ Maka dari itu, pasien-pasien tersebut perlu edukasi dan konseling mengenai perubahan kebiasaan makan, aktivitas fisik, serta stop konsumsi rokok untuk menunda terjadinya komplikasi.⁴⁰ Kemampuan interpretasi hasil pemeriksaan darah perlu diajarkan pada penderita DMT2 sebagai upaya dalam pengaturan diri terkait dengan jumlah dan jenis makanan, olahraga, maupun untuk mengetahui efektivitas obat

atau insulin.¹⁵ Pasien perlu selalu dimotivasi dengan mengingatkan kembali pilar-pilar pengelolaan DM2, tidak memandang durasi penyakit agar kontrol glikemiknya terkendali. Hal ini didukung hasil studi Saleh dkk., makin lama durasi DM makin tinggi kadar HbA1c.⁴¹

Peran anggota keluarga dalam pengelolaan DM tidak hanya melalui pemberian dukungan dalam bentuk perhatian yang positif, seperti memuji pelaksanaan diet atau berolahraga bersama, namun juga perilaku yang tidak mendukung, yaitu seperti kritikan, omelan, paksaan.⁴² Semakin banyak anggota keluarga yang tinggal bersama, besar kemungkinan mendapatkan perhatian dalam hal aktivitas perawatan diri dan membantu pengobatan. Oleh sebab itu, anggota keluarga terdekat dapat juga menjadi target edukasi agar dapat berkolaborasi dalam menerapkan pola makan sehat, olahraga teratur, membantu pemantauan glukosa darah mandiri dan interpretasinya, mengelola stres, meminimalkan kemungkinan lupa menggunakan obat maupun lupa jadwal kontrol dokter.¹⁵ Pelaksanaan ritual ibadah (haji) berpotensi memengaruhi kepatuhan terhadap pengobatan pasien karena aktivitas fisik teratur, jumlah dan jenis makanan yang dikonsumsi terkontrol, kondisi psikis jauh dari stres menyebabkan pasien merasa tidak mengalami masalah dengan penyakitnya.⁴³

Olahraga menjadi sebuah masalah karena sebagian besar pasien DM2 beranggapan bahwa rutinitas harian termasuk olahraga. Di samping itu, terdapat keragu-raguan pasien dalam memilih olahraga yang sesuai dengan kondisi kesehatannya. Pasien cenderung menunjukkan sikap/perilaku makan yang membatasi dan menganggap bahwa kontrol diet yang kaku merupakan satu-satunya cara diet yang tepat. Tuntutan untuk mengikuti anjuran gizi menjadikan mereka lebih rentan tidak melaporkan jenis makanan yang dikonsumsi. Bertambahnya beban kerja tenaga kesehatan yang disebabkan jumlah pasien yang datang ke fasilitas kesehatan meningkat pesat dapat

berdampak terhadap kualitas dan intensitas komunikasi efektif antara pasien dan tenaga kesehatan.

Temuan pasien DM cenderung menganggap bahwa penyakitnya bukan penyakit parah karena tidak mengharuskan mereka terbaring sepanjang waktu selayaknya orang sakit. Persepsi bahwa penyakit yang diidap berasal dari Tuhan muncul pada pasien dengan durasi DM lebih lama. Seperti dilaporkan Permana dan Harbiyan, pasien DM muslim Jawa di Yogyakarta berkeyakinan bahwa menjaga ketenangan pikiran yaitu dengan cara selalu mengingat Allah atau Tuhan dapat membantu mempertahankan glukosa darah.⁴⁴ Pasien baru terdiagnosis berpotensi mengalami tahap-tahap penyangkalan (*denial*), marah (*anger*), menawar (*bargaining*), dan depresi.⁴⁵

Riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko DM.⁴⁶ Apabila ditemui pasien baru terdiagnosis, belum tentu mereka minim akan pengalaman yang berhubungan dengan penyakit DM karena kebiasaan masyarakat menjadikan pengalaman masa lalu sebagai acuan dalam memahami suatu keadaan serta untuk menentukan sikap maupun tindakan. Kebiasaan untuk mengamati kondisi-kondisi tertentu terkait dengan penyakit digunakan penderita dalam pengelolaan diri sendiri. Kurangnya pemahaman mengenai hubungan antara diet dengan penyakit menjadi sebuah hambatan kepatuhan terhadap pengaturan makan. Penderita DM seringkali mengalami kesulitan dalam mengendalikan konsumsi karbohidrat, lemak, dan protein kecuali sudah terindikasi mengalami kondisi klinis tertentu. Pasien DM2 dengan durasi penyakit lama telah membuktikan bahwa olahraga teratur efektif menjaga kadar glukosa darah pada rentang normal. Namun demikian, kesibukan yang menyita waktu juga menjadi hambatan. Selain itu, tantangan yang dialami pasien DM adalah mengelola kondisi psikologis. Hal ini konsisten dengan hasil studi yang dilaporkan Helgeson dkk. bahwa penderita DM yang

bekerja dan memiliki pendapatan yang lebih banyak lebih besar kemungkinan mengalami stres.⁴⁷ Dalam kehidupan bermasyarakat, sering terjadi hal-hal yang memicu stres.

Ketidakhahaman akan dampak penurunan fungsi pankreas yang menyebabkan sekresi insulin berkurang, yang lalu memperparah kondisi resistensi insulin, menjadikan pasien pengidap DM tidak memahami tujuan dari pengobatan. Berkembangnya mitos bahwa tingkat keparahan penyakit ditandai dengan penggunaan insulin memicu pengidap DM menjadi malu ketika menggunakan insulin. Selain itu, kekhawatiran insulin menyebabkan ketergantungan juga mengakibatkan mereka enggan diterapi insulin.

Terdapat beberapa keterbatasan penelitian terkait dengan pengumpulan data. Pertama, sub-sub tema yang terbangun hanya terasa dari perspektif pasien DMT2 saja. Triangulasi dengan observasi aktivitas pengelolaan diri pasien DMT2, wawancara mendalam dengan tenaga kesehatan, maupun diskusi kelompok terfokus perlu dilakukan untuk membangun justifikasi tema-tema secara koheren, dengan demikian hasil penelitian dapat menjadi lebih valid.⁴⁸ Kedua, masalah-masalah yang dialami oleh pasien DMT2 yang teridentifikasi pada penelitian ini tidak dapat digeneralisasikan pada kelompok demografi yang berbeda dari populasi penelitian ini. Ketiga, dalam proses pengumpulan data ditemui partisipan yang tidak memahami maksud pertanyaan dalam Bahasa Indonesia. Oleh sebab itu, kuesioner versi Bahasa Jawa mungkin dapat divalidasi sebagai alat ukur. Kemungkinan lain adalah mengeksklusi partisipan yang tidak mahir berbahasa Indonesia.

Simpulan

Penelitian menyimpulkan bahwa penderita dengan durasi DM kurang dari lima tahun memeriksa kadar glukosa darah hanya pada saat akan kontrol dokter. Kondisi psikologis

yang buruk dapat memicu peningkatan kadar glukosa darah. Pasien DMT2 memerlukan edukasi tentang komplikasi DM, efek samping obat, penggunaan obat herbal atau suplemen, serta klarifikasi tentang mitos penggunaan insulin.

Ucapan Terima Kasih

Ungkapan terima kasih disampaikan kepada para pasien penelitian, rekan sejawat apoteker, dokter, serta perawat di rumah sakit tempat penelitian.

Pendanaan

Penelitian ini merupakan sebagian dari hasil penelitian disertasi yang didanai oleh Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia melalui Beasiswa Unggulan Dalam Negeri (BUDN). Poster dipresentasikan dalam Pertemuan Ilmiah Tahunan (PIT) Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) 2019 di Bandung, 13–15 Maret 2019.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Anna LK. Pengobatan diabetes habiskan 33 persen biaya kesehatan dari BPJS. *Harian Kompas*. [diunduh 09 September 2016]. Tersedia dari: <http://lifestyle.kompas.com/read/2016/04/09/150000023/Pengobatan.Diabetes.Habiskan.33.Persen.Biaya.Kesehatan.dari.BPJS>
2. Ali N. *Diabetes and you: A comprehensive, holistic approach*. United Kingdom: Rowman & Littlefield Publisher, Inc.; 2011.
3. Rudianto A, Lindarto D, Decroli E,

- Shahab A, Tarigan TJE, Adhiarta I, et al. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2011. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2011.
4. Aghili R, Polonsky WH, Valojerdi AE, Malek M, Keshtkar AA, Esteghamati A, et al. Type 2 diabetes: Model of factors associated with glycemic control. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):424–30. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.02.014
 5. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010;24(2):84–9. doi: 10.1016/j.jdiacom.2008
 6. Olson EA, McAuley E. Impact of a brief intervention on self-regulation, self-efficacy and physical activity in older adults with type 2 diabetes. *J Behav Med*. 2015;38(6):886–98. doi: 10.1007/s10865-015-9660-3
 7. Dalal MR, Grabner M, Bonine N, Stephenson JJ, DiGenio A, Bieszk N. Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:17–26. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.004
 8. Shareef J, Fernandes J, Samaga L. Clinical pharmacist interventions in drug therapy in patients with diabetes mellitus and hypertension in a university teaching hospital. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6 (10): 4424–32. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4424-32.
 9. Huri HZ, Wee HF. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: A cross-sectional retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):2. doi: 10.1186/1472-6823-13-2
 10. Lenander C, Elfsson B, Danielsson B, Midlöv P, Hasselström J. Effects of a pharmacist-led structured medication review in primary care on drug-related problems and hospital admission rates: A randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care*. 2014;32(4):180–6. doi: 10.3109/02813432.2014.972062
 11. Shareef J, Fernandes J, Samaga L. Assessment of clinical pharmacist interventions in drug therapy in patients with diabetes mellitus in a tertiary care teaching hospital. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2016;10(2):82–7. doi: 10.1016/j.dsx.2015.09.017.
 12. Al-Qazaz HK, Hassali MA, Shafie AA, Syed Sulaiman SA, Sundram S. Perception and knowledge of patients with type 2 diabetes in Malaysia about their disease and medication: A qualitative study. *Res Soc Adm Pharm*. 2011;7(2):180–91. doi: 10.1016/j.sapharm.2010.04.005.
 13. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
 14. Sasongko MB, Widyaputri F, Agni AN, Wardhana FS, Kotha S, Gupta P, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and blindness in Indonesian adults with type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:79–87. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.019.
 15. Wahyuningrum R. Modul konseling saran apoteker pada pasien (SAPA) diabetes melitus tipe 2 untuk meningkatkan pengetahuan, perilaku, kepatuhan pengobatan, dan luaran klinik (disertasi). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2018.
 16. Gillani SW, Sulaiman SAS, Abdul MIM, Saad SY. A qualitative study to explore the perception and behavior of patients towards diabetes management with physical disability. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):58. doi: 10.1186/s13098-017-

- 0257-6
17. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: A synthesis of recommendations. *Acad Med.* 2014;89(9):1245–51. doi: 10.1097/ACM.0000000000000388
 18. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
 19. Informasi kependudukan D.I. Yogyakarta. Jumlah penduduk menurut jenis kelamin semester I 2015 [diunduh 04 Maret 2015]. Tersedia dari: <https://kependudukan.jogjaprov.go.id/olah.php?module=statistik&periode=3&jenisdata=penduduk&berdasarkan=jumlahpenduduk&prop=34&kab=00&kec=00>
 20. Palinkas LA, Horwitz SM, Green CA, Wisdom JP, Duan N, Hoagwood K. Purposeful sampling for qualitative data collection and analysis in mixed method implementation research. *Adm Policy Ment Health.* 2015;42(5):533–44. doi: 10.1007/s10488-013-0528-y
 21. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. A systematic review of qualitative research on the contributory factors leading to medicine-related problems from the perspectives of adult patients with cardiovascular diseases and diabetes mellitus. *BMJ Open.* 2014;4(9):e005992. doi: 10.1136/bmjopen-2014-00992
 22. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson P, Kradjan WA, et al. *Koda-Kimble and Young's applied therapeutics: The clinical use of drugs*, 10th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
 23. Claydon-Platt K, Manias E, Dunning T. Medication-related problems occurring in people with diabetes during an admission to an adult teaching hospital: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(2):223–30. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.003
 24. Huri HZ, Ling LC. Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia. *BMC Public Health.* 2013; 13(1):1192. doi: 10.1186/1471-2458-13-1192
 25. Hussein Z, Taher SW, Gilcharan Singh HK, Chee Siew Swee W. Diabetes care in Malaysia: Problems, new models, and solutions. *Ann Glob Health.* 2015;81(6): 851–62. doi: 10.1016/j.aogh.2015.12.016
 26. Kueh YC, Morris T, Borkoles E, Shee H. Modelling of diabetes knowledge, attitudes, self-management, and quality of life: A cross-sectional study with an Australian sample. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13(1):129. doi: 10.1186/s12955-015-0303-8
 27. Ogunbayo OJ, Schafheutle EI, Cutts C, Noyce PR. A qualitative study exploring community pharmacists' awareness of, and contribution to, self-care support in the management of long-term conditions in the United Kingdom. *Res Soc Adm Pharm.* 2015;11(6):859–79. doi: 10.1016/j.sapharm.2014.12.010
 28. Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for drug related problems V6.2. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation; 2010.
 29. Roozendaal BW, Krass I. Development of an evidence-based checklist for the detection of drug related problems in type 2 diabetes. *Pharm World Sci.* 2009; 31(5):580–95. doi: 10.1007/s11096-009-9312-1
 30. Truong T, Britton M, Harrison D, Letassy N, Armor B, Tonemah D, et al. Assessing the need for diabetes self-management education in the Oklahoma city vietnamese community. *Diabetes Ther.* 2011;2(2):81–91. doi: 10.1007/s13300-010-0020-6

31. Wiener ES, Mullins CD, Pincus KJ. A framework for pharmacist-assisted medication adherence in hard-to-reach patients. *Res Soc Adm Pharm.* 2015;11(5):595–601. doi: 10.1016/j.sapharm.2014.11.010
32. Fusch PI, Ness LR. Are we there yet? Data saturation in qualitative research. *Qual Rep.* 2015;20(9):1408–16.
33. Al Hamid AM, Ghaleb M, Aljadhey H, Aslanpour Z. Factors contributing to medicine-related problems in adult patients with diabetes and/or cardiovascular diseases in Saudi Arabia: A qualitative study. *BMJ Open.* 2017;7(11):e017664. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017664
34. Ahmad NS, Islahudin F, Paraidathathu T. Factors associated with good glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2014;5(5):563–9. doi: 10.1111/jdi.12175
35. D'Antoni D, Smith L, Auyeung V, Weinman J. Psychosocial and demographic predictors of adherence and non-adherence to health advice accompanying air quality warning systems: A systematic review. *Environ Health.* 2017;16(1):100. doi: 10.1186/s12940-017-0307-4
36. Zou W, Ni L, Lu Q, Zou C, Zhao M, Xu X, et al. Diabetes onset at 31–45 years of age is associated with an increased risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2016;6(1):38113. doi: 10.1038/srep38113
37. Pradono J, Sulistyowati N. (Correlation between education level, knowledge of environmental health, healthy behavior with health status) correlation study on people aged 10–24 in Jakarta Pusat. *Bul Penelit Sist Kesehat.* 2014;17(1):89–95. doi: 10.22435/bpsk.v17i1Jan.3579
38. Shrestha N, Yadav SB, Joshi AM, Patel BDP, Shrestha J, Bharkher DL. Diabetes knowledge and associated factors among diabetes patients in central Nepal. *Int J Collab Res Intern Med Public Health.* 2015;7(5):82–91.
39. Agrawal N, Agrawal MK, Kumari T, Kumar S. Correlation between body mass index and blood glucose levels in jharkhand population. *Int J Contemp Med Res.* 2017;4(8):1633–6.
40. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. In: *Diabetes Care.* American Diabetes Association; 2016.
41. Saleh F, Ara F, Afnan F. Assessment of gap between knowledge and practices among type 2 diabetes mellitus patients at a tertiary-care hospital in Bangladesh. *Adv Public Health.* 2016;2016:1–7. doi: 10.1155/2016/4928981
42. Mayberry LS, Osborn CY. Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1239–45. doi: 10.2337/dc11-2103
43. Wahyuningrum R, Wahyono D, Mustofa M, Prabandari YS. A qualitative study discovering the common medication-therapy problems in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Asian J Pharm Clin Res. 2017;10(7):246. doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i7.18217
44. Permana I, Harbiyan MT. How Javanese muslim with diabetes in Yogyakarta managing the daily self-care activity. *Int J Public Health Sci.* 2015;4(4):241–9. doi: 10.13140/RG.2.1.1766.2960
45. Kalra S, Jena B, Yeravdekar R. Emotional and psychological needs of people with diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):696–704. doi: 10.4103/ijem.IJEM_579_17
46. Zhao Y, Song C, Ma X, Ma X, Wang Q, Ji H, et al. Synergistic effect of family history of diabetes and dietary habits on the risk of type 2 diabetes in Central China. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:9707284. doi: 10.1155/2017/9707284

47. Helgeson VS, Van Vleet M, Zajdel M. Diabetes stress and health: Is aging a strength or a vulnerability? *J Behav Med.* 2019(Nov);31728816. doi: 10.1007/s10865-019-00106-4
48. Creswell JW. *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches*, 3rd Edition. Thousand Oaks California: Sage Publications; 2009.

Lumbrokinase Reduced the Fibrinogen Concentration in Ischemic Cerebrovascular Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yedy P. Sukmawan

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology,
Bakti Tunas Husada College of Health Sciences, Tasikmalaya, Indonesia

Abstract

Lumbrokinase has been used to treat stroke and cardiovascular disease. Fibrinogen elevation is a known risk factor and a powerful predictor of ischemic cerebrovascular disease. The objective of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of the effects of lumbrokinase treatment on fibrinogen concentration and blood and plasma viscosities. The search strategy included articles indexed by PubMed and other resources (Google Search), using medical subject headings (MeSH) and text words. A total of 185 articles were identified; however, only two articles were included in the final analysis, including 727 patients. The results demonstrated a significant reduction in the fibrinogen concentration (-0.67 , 95% confidence interval [95% CI] $[-1.22, -0.12]$; $p=0.02$) and a significant reduction in plasma viscosity (-0.77 , 95% CI $[-1.06, -0.48]$; $p=0.00001$) for the lumbrokinase-treatment group compared with the control group. However, no significant difference in blood viscosity was observed between the two groups (-0.61 , 95% CI $[-1.33, 0.11]$; $p=0.10$). Lumbrokinase may be effective as an adjuvant drug alongside the standard treatment for ischemic cerebrovascular disease. However, these results should be interpreted with caution due to high heterogeneity, and further randomized controlled trials are necessary.

Keywords: Fibrinogen, ischemic cerebrovascular disease, lumbrokinase

Lumbrokinase Menurunkan Konsentrasi Fibrinogen pada Pasien Penyakit Iskemik Serebrovaskular: Kajian Sistematis dan Meta-Analisis

Abstrak

Lumbrokinase telah digunakan untuk penatalaksanaan strok dan penyakit kardiovaskular. Peningkatan konsentrasi fibrinogen telah diketahui sebagai faktor risiko dan prediktor yang sangat kuat untuk penyakit iskemik serebrovaskular. Tujuan *review* sistematis dan meta-analisis ini adalah untuk menganalisis efek lumbrokinase terhadap konsentrasi fibrinogen, viskositas darah dan viskositas plasma. Strategi pencarian artikel meliputi pencarian artikel pada *database PubMed* dan sumber lainnya (*Worldwide Website/Google Search*) dengan menggunakan *medical subject heading* (MeSH) dan *textword*. Sebanyak 185 artikel teridentifikasi, tetapi hanya 2 artikel (melibatkan 727 pasien) yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil analisis menunjukkan bahwa lumbrokinase dapat menurunkan konsentrasi fibrinogen dibandingkan terhadap kelompok kontrol ($-0,67$, 95% CI $[-1,22, -0,12]$; $p=0,02$). Selain itu, lumbrokinase juga dapat menurunkan viskositas plasma secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ($-0,77$, 95% *confidence interval* [95% CI] $[-1,06, -0,48]$; $p=0,00001$). Efek lumbrokinase terhadap viskositas darah, meskipun terjadi penurunan terhadap viskositas darah, tidak menunjukkan signifikansi bila dibandingkan kelompok kontrol ($-0,61$, 95% CI $[-1,33, 0,11]$; $p=0,10$). Lumbrokinase mungkin efektif untuk penyakit iskemik serebrovaskular, namun hasil ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati disebabkan heterogenitas yang tinggi, selain itu diperlukan lebih banyak penelitian dengan desain *randomized controlled trial*.

Kata kunci: Fibrinogen, lumbrokinase, penyakit iskemik serebrovaskular

Correspondence: apt. Yedy P. Sukmawan, M.Si., Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, College of Health Sciences, Tasikmalaya, West Java 46115, Indonesia, email: yedipur@gmail.com

Submitted: 6th December 2018, Accepted: 8th March 2020, Published: 31st March 2020

Introduction

Fibrinogen is a thrombin-coagulable glycoprotein found in the blood of vertebrates (340-kDa plasma protein), comprised of two sets of disulfide-bridged alpha, beta, and gamma chain.¹⁻³ Fibrinogen is synthesized in the liver and is essential for hemostasis, wound healing, inflammation, angiogenesis, and matrix interactions.⁴ In addition to normal physiological functions, fibrinogen has been associated with disease pathology. Fibrinogen elevation is a known risk factor and a powerful predictor of ischemic stroke, with a pooled hazard ratio (HR) for values above the median of 1.34 (95% confidence interval [95% CI] [1.13, 1.60]; $p=0.001$).⁵⁻⁷ Moreover, fibrinogen elevation has been associated with early neurological deterioration (END) and may be associated with poorer prognoses within 1 year after stroke.^{8,9}

Lumbrokinase was isolated and purified from different species of earthworms, has been used as a traditional medicine in several countries, and is recognized as a fibrinolytic agent which can be used to treat various conditions associated with thrombosis.¹⁰ Lumbrokinase has been used to treat stroke and cardiovascular diseases because it is a fibrinolytic enzyme and has the capability of directly dissolving fibrinogen and fibrin clots, inhibiting platelet activation and aggregation, converting plasminogen into plasmin, and increasing native tissue plasminogen activator (t-PA) activity to dissolve fibrin clots.¹⁰⁻¹² In addition, lumbrokinase plays a role in the modulation of the condition after cerebral ischemia.¹³ Therefore, this study performed a systematic review and meta-analysis to examine the effects of lumbrokinase on fibrinogen levels in ischemic cerebrovascular disease patients.

Methods

This systematic review and meta-analysis

was performed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.¹⁴ The search strategy included articles indexed by PubMed and other resources (Google Search), with study selection based on the Patient, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) model, using the medical subject heading (MeSH) “lumbrokinase” and the following text words: “vermis kinase”; “boluoke”; “earthworm fibrinolytic enzyme component A protein, Eisenia fetida”; “EFE component A protein, Eisenia fetida”; “Aspirin”; “Acetylsalicylic”; “2-(Acetyloxy) benzoic Acid”; “Acylpyrin”; “Aloxiprimum”; “Colfarit”; “Dispril”; “Easprin”; “Ecotrin”; “Endosprin”; “Magnecyl”; “Micristin”; “Polopirin”; “Polopiryna”; “Solprin”; “Solupsan”; “Zorprin”; and “Acetysal”. The last date that a search was performed was 28 November 2018.

The studies were examined for the following inclusion criteria: (1) the use of lumbrokinase as an adjuvant therapy in addition to standard treatment; (2) ischemic cerebrovascular disease patients (ischemic stroke); (3) randomized controlled trial (RCT) study design; (4) fibrinogen levels as a reported outcome (mean \pm SD); (5) original article; and (6) study published in an English language publication. The following data were extracted from each included publication: the study source (year); study design; sample size (number of subjects); duration of treatment; outcome; fibrinogen level; blood viscosity; plasma viscosity; and article quality. The risk of bias was assessed based on the parameters of randomization, double-blind status, allocation concealment, withdrawal, and dropout.

Data analysis

Data were analyzed using RevMan 5.3. Data were expressed as standard mean difference, using a 95% CI. A p -value <0.05 was defined as being statistically significant for all outcomes.

Results

Description of trials

The process used for the article selection is shown in Figure 1. The total number of articles identified by the initial search was 185, of which 179 were excluded based on the title and abstract for the following reasons: no lumbrokinase; no ischemic cerebrovascular disease; preclinical study; and no original research. A total of six articles remained for full-text review. After full-text review, four articles were excluded due to no ischemic cerebrovascular disease, preclinical trials, no mention of the mean and SD for fibrinogen, and lumbrokinase as a primary prevention measure for ischemic cerebrovascular disease (instead of as a treatment for ischemic cerebrovascular disease). Two studies were included in the final analysis that fulfilled the inclusion criteria. These randomized controlled trials study enrolled 763 patients (727 total patients were analyzed after patient withdrawal/dropout was considered) with

ischemic cerebrovascular disease who received standard stroke treatment either with or without additional lumbrokinase (capsule) (Table 1).

We included two studies in the quantitative analysis. Assessment of the article quality for the study performed by Cao et al. (2013) showed well-reported randomization, allocation concealment, and withdrawal and dropout details; however, this study did not utilize a double-blind design, which may contribute to performance bias. The study was a parallel and multicenter center. Assessment of the article quality for the study performed by Pang et al. (1993) showed well-reported randomization, double-blind, and withdrawal and dropout details; however, allocation concealment was not well-reported, which may contribute to selection bias.

Lumbrokinase reduced fibrinogen concentration Data results from the two trials, which included 727 patients, demonstrated a significant reduction in fibrinogen concentration for the lumbrokinase group compared with the

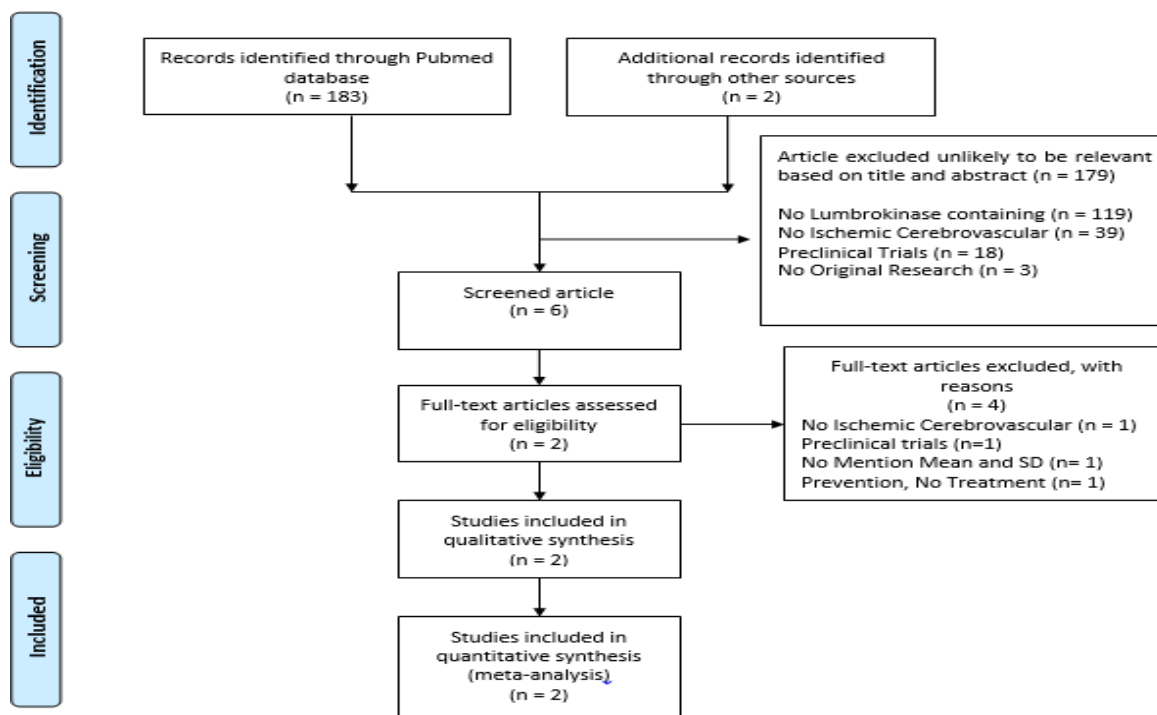


Figure 1 Article Selection Process

Table 1 Basic Characteristics of the Included Studies

Study (Year)	Study Design	Number of Subject (Completed)	Duration of Treatment	Results	Fg Level		Blood Viscosity		Plasma Viscosity		Article Quality
					L	C	L	C	L	C	
					Cao et al. (2013) ¹⁵	Multicenter, Randomized, Controlled Study	310 (274)	12 (Three times a day)	Long-term oral fibrinogen depletion therapy may be beneficial for secondary ischemic stroke prevention	2.68 ± 0.95	
Pang et al. (1993) ¹⁶	Randomized, Controlled, Double-blind Study	453 (453)	21 days (Three times a day)	Lumbrokinase can serve as an effective drug for the prevention of thrombosis and as a safe and beneficial antithrombotic agent	3.27 ± 0.80	3.61 ± 0.98	5.23 ± 1.44	5.57 ± 1.23	1.73 ± 0.14	1.83 ± 0.19	Randomization (Well-Reported) Double-Blind (yes) Allocation Concealment (Unclear) Withdrawal and Dropout (Well-Reported)

L=Lumbrokinase; C=Control

control group (-0.67, 95% CI [-1.22, -0.12]; p=0.02). However, the trials demonstrated significant heterogeneity (Figure 2).

Lumbrokinase effects on blood viscosity

The blood viscosity of the lumbrokinase group did not differ significantly from that of the control group (-0.61, 95% CI [-1.33, 0.11]; p=0.10) and demonstrated significant heterogeneity between the trials (Figure 3).

Lumbrokinase effects on plasma viscosity

The lumbrokinase group demonstrated a significant reduction in plasma viscosity reduction compared with the control group (-0.77, 95% CI [-1.06, -0.48]; p=0.00001),

with no obvious statistical heterogeneity among trials (p=0.07) (Figure 4).

Discussion

Meta-analysis results demonstrated a significant reduction in fibrinogen concentration after lumbrokinase treatment. This result indicated that lumbrokinase may be effective for the treatment and prevention of ischemic cerebrovascular disease. In addition to that, fibrinogen reductions may improve prognoses and neurological functions. The reduction in the fibrinogen level was accompanied by reductions in plasma and blood viscosities, which resulted in improved blood flow and

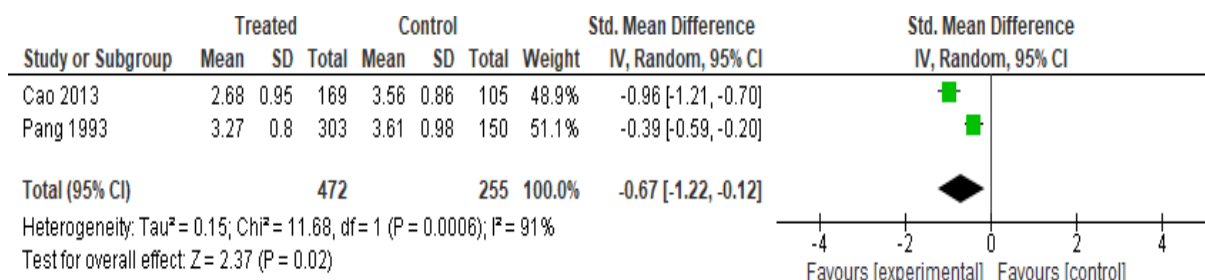


Figure 2 Meta-Analysis of Lumbrokinase-mediated Fibrinogen Concentration Reductions

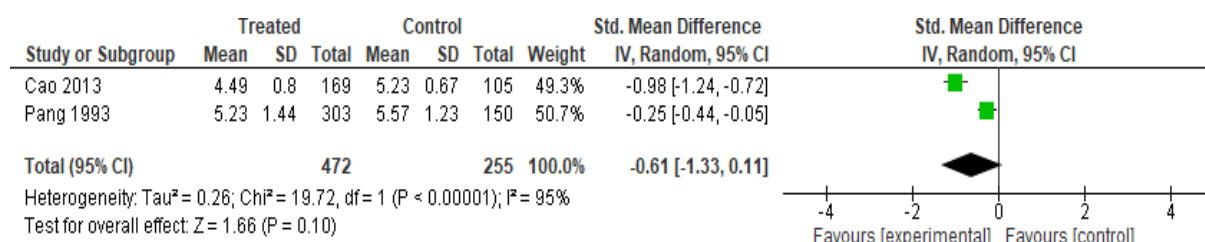


Figure 3 Meta-Analysis of Lumbrokinase-mediated Effects on Blood Viscosity

may help remove blood clots and re-establish blood flow.¹⁷ A previous study by Ji et al. (2008) demonstrated that the antiplatelet activity of lumbrokinase may involve the following three mechanisms: (1) significantly elevating intracellular cAMP levels and enhancing the activity of adenylate cyclase to inhibit aggregation; (2) protecting against ischemic injury by enhancing Janus kinase 1 [JAK1] mRNA levels and decreasing signal transducer and activator of transcription 1 [STAT1] mRNA levels; (3) significantly inhibiting the expression of intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), which protects against injury, interfering with the interaction between fibrinogen and

its receptors on platelet surfaces, in vitro, and inhibits the expression of P-selectin and glycoprotein IIB/IIIA. Therefore, this mechanism may protect against events that occur after ischemic events, such as platelet activation and aggregation and the activation of the JAK1/STAT1 signaling pathway, the activation of adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cAMP) and guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cGMP) levels, Ca²⁺ overload, the overexpression of adhesion molecules in endothelial cells, and fibrinogen elevation.^{11,18} Fibrinogen elevation contributed to the obstruction of the microvascular due to the coagulation cascade and change in the blood rheological properties.¹⁹ In addition, this condition causes excessive clumping

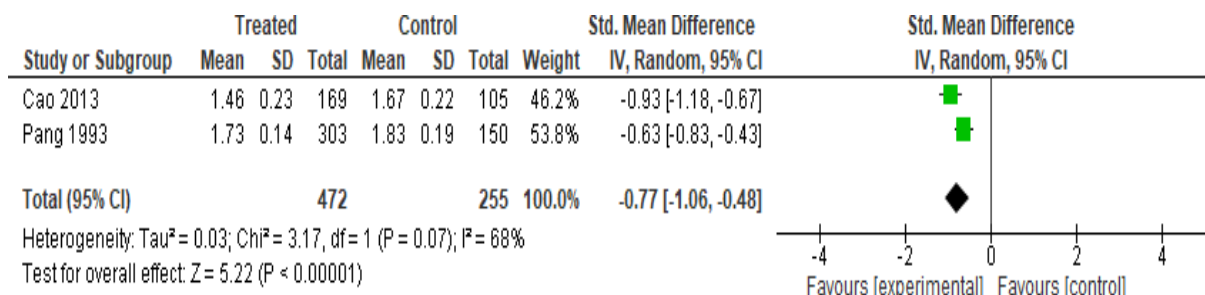


Figure 4 Meta-Analysis of the Lumbrokinase-mediated Effects on Plasma Viscosity

of blood cells, resulting in formation of abnormal clots in the artery and may lead to the development of the hemorrhagic stroke.²⁰ Plasma fibrinogen levels were significantly increased (both men and women) in ischemic stroke patients when compared to controls, and act as a risk factor and contribute to the pathogenesis of ischemic stroke.¹⁸ The carotid artery stenosis and risk of death within 1 year after stroke are significantly associated with elevated fibrinogen levels.²¹

Limitations of this study are the high degree of heterogeneity ($p < 0.05$), the inclusion of relatively few studies, and the use of the Google search engine. This heterogeneity may be due to clinical heterogeneity (due to variation in participants, interventions, and outcomes) or methodological heterogeneity (due to variations in study design and bias).¹³ Google search engine was used to identify gray literature. Therefore, results of this study should be interpreted with caution.

Conclusion

Lumbrokinase treatment resulted in significant fibrinogen concentration and plasma viscosity reductions, which indicate that this agent may be effective as an adjuvant drug in addition to standard treatment for ischemic cerebrovascular disease. However, these results should be interpreted with caution due to high heterogeneity, and more randomized controlled trials are necessary.

Acknowledgment

The author acknowledged Bakti Tunas Husada School of Health Science and Mrs. Ai Teni Alfianti, S.Pd. for the proofreading.

Funding

The study was not funded by any source of grants.

Conflict of Interest

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

References

1. Kollman JM, Pandi L, Sawaya MR, Riley M, Doolittle RF. Crystal structure of human fibrinogen. *Biochemistry*. 2009;48(18):3877–86. doi: 10.1021/bi802205g
2. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem*. 2017;82:405–56. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0_13
3. Mosesson MW. Structure and functions of fibrinogen and fibrin. In: Tanaka K, Davie EW, Ikeda Y, Iwanaga S, Saito H, Sueishi K. *Recent advances in thrombosis and hemostasis*. Tokyo: Springer; 2008.
4. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511–20. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211
5. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(10):2300–5. doi: 10.1161/01.STR.0000141701.36371.d1
6. Pikiya S, Trkulja V, Mutzenbach JS, McCoy MR, Ganger P, Sellner J. Fibrinogen consumption is related to intracranial clot burden in acute ischemic stroke: A retrospective hyperdense artery study. *J Transl Med*. 2016;14:250. doi: 10.1186/s12967-016-1006-6
7. Beg M, Nizami A, Singhal KC, Mohammed J, Gupta A, Azfar SF. Role of serum fibrinogen in patients of ischemic cerebrovascular disease. *Nepal Med Coll*

- J. 2007;9(2):88–92.
8. Lee SJ, Hong JM, Lee SE, Kang DR, Ovbiagele B, Demchuk AM, et al. Association of fibrinogen level with early neurological deterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes. *BMC Neurol.* 2017;17:101. doi: 10.1186/s12883-017-0865-7
 9. Turaj W, Słowik A, Dziedzic T, Pułyk R, Adamski M, Strojny J, et al. Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2006;246(1–2):13–9. doi: 10.1016/j.jns.2006.01.020
 10. Wang KY, Tull L, Cooper E, Wang N, Liu D. Recombinant protein production of earthworm lumbrokinase for potential antithrombotic application. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:783971. doi: 10.1155/2013/783971
 11. Ji H, Wang L, Bi H, Sun L, Cai B, Wang Y, et al. Mechanisms of lumbrokinase in protection of cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol.* 2008;590(1–3):281–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.05.037
 12. Li GQ, Wang KY, Li D, Wang N, Liu D. Cloning, expression and characterization of a gene from earthworm *Eisenia fetida* encoding a blood-clot dissolving protein. *PLoS One.* 2012;7(12):e53110. doi: 10.1371/journal.pone.0053110
 13. Cooper R, Kuh D, Hardy R; Mortality Review Group; FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4467. doi: 10.1136/bmj.c4467
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.p med.1000097
 15. Cao YJ, Zhang X, Wang WH, Zhai WQ, Qian JF, Wang JS, et al. Oral fibrinogen-depleting agent lumbrokinase for secondary ischemic stroke prevention: Results from a multicenter, randomized, parallel-group and controlled clinical trial. *Chin Med J.* 2013;126(21):4060–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366.-6999.2013.1332
 16. Pang SQ, Ding MC, Xie SP, Chai XQ, Deng LY, Fu HL, et al. A clinical study of therapeutic effectiveness in treating ischemic cerebrovascular disease with lumbrokinase. *Chin J Neurol Psychiat.* 1993;4(26):1–5.
 17. Hao Z, Liu M, Counsell C, Wardlaw JM, Lin S, Zhao X. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD000091. doi: 10.1002/14651858.CD000091.pub2
 18. Haritha B, Sangeetha B, Sreevani M. Fibrinogen levels in ischemic stroke. *IOSR-JPBS.* 2015;10(3):91–8. doi: 10.9790/3008-10329198
 19. Abdelgawad DM, Elbassiouny AA, Youssef RA, Eldin NS, Elrakawy MH. Elevated plasma fibrinogen levels predict poor clinical outcome after acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psych Neurosurg* 2014;51(1):61–7.
 20. Mandal SK, Majumder M, Hossain MS, Sarker M. Serum ferritin and plasma fibrinogen level in acute ischemic stroke. *Bangladesh J Med Biochem.* 2017;10(1):16–20. doi: 10.3329/bjmb.v10i1.36694
 21. Cho HM, Kang DR, Kim HC, Oh SM, Kim BK, Suh II. Association between fibrinogen and carotid atherosclerosis according to smoking status in a Korean male population. *Yonsei Med J.* 2015;56(4):921–7. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.921

Role of Autophagy in Preeclampsia

Nurrani M. Dewi^{1,2}, Rina Triana^{1,2}, Angliana Chow^{1,3}, Siska Darmayanti^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ²Prodia Clinical Laboratories, Jakarta, Indonesia, ³Prodia Stemcell Indonesia, Jakarta, Indonesia

Abstract

Autophagy is essential in cell death decisions and can protect cells by preventing them from undergoing apoptosis. Autophagy contributes to a variety of physiological processes, including cell differentiation and various functions in embryogenesis. Some studies reported that the expressions of autophagy-related (Atg) proteins are found in placentas. This review article was focusing on the autophagy process and some Atg proteins which are involved in human placentation, especially in preeclampsia cases, since it has been well known that abnormal placentation and placenta dysfunction has crucial role in its development. Preeclampsia cannot be related to a single cause and the underlying mechanism of it is still not clearly understood. Recent hypothesis regarding the cause of preeclampsia is more focused on the inadequate trophoblast invasion and placentation. Scientists also suggested that other mechanism might be associated with this condition in preeclampsia, which is autophagy. Autophagy is a mechanism that essential for cellular remodeling which occurs during the development of multicellular organisms in the special process, by expressing an “eat-me” signal and cleared by neighboring cells. In preeclampsia patients, autophagy has an important role in trophoblast function under physiologically low oxygen conditions. The activation of autophagy in preeclampsia is shown by the different level of abundance of key protein of the Atg pathway. Some Atg proteins known to be related to preeclampsia are Beclin-1, LC3, and p62.

Keywords: Atg proteins, cell death, embryogenesis, placentation

Peran Autofagi dalam Preeklampsia

Abstrak

Autofagi memiliki peran yang penting dalam keputusan kematian sel dan dapat melindungi sel dengan cara mencegahnya mengalami apoptosis. Autofagi berkontribusi pada berbagai proses fisiologis, termasuk diferensiasi sel dan berbagai fungsi dalam embriogenesis. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ekspresi protein Atg ditemukan di plasenta. Artikel *review* ini berfokus pada proses autofagi dan beberapa protein *autophagy-related* (Atg) yang terlibat dalam plasentasi, terutama pada kasus preeklampsia, karena telah diketahui bahwa plasentasi abnormal dan disfungsi plasenta memiliki peran yang penting dalam perkembangan. Preeklampsia tidak dapat dikaitkan dengan satu penyebab saja, dan mekanisme yang mendasarinya masih belum dipahami secara jelas. Hipotesis terbaru mengenai penyebab terjadinya preeklampsia lebih terfokus pada invasi trofoblast yang tidak memadai dan kesalahan plasentasi. Para ilmuwan juga menyarankan bahwa mekanisme lain yang mungkin terkait dengan kondisi ini adalah autofagi. Autofagi adalah mekanisme yang penting untuk pemodelan ulang seluler yang terjadi selama perkembangan organisme multiseluler dalam proses khusus, dengan mengekspresikan sinyal “makan-saya” dan kemudian dibersihkan oleh sel tetangga. Pada pasien preeklampsia, autofagi memiliki peran penting dalam fungsi trofoblas di bawah kondisi oksigen rendah. Pengaktifan autofagi pada preeklampsia ditunjukkan oleh perbedaan tingkat kelimpahan protein utama dari *pathway* Atg. Beberapa protein Atg yang diketahui terkait dengan preeklampsia adalah Beclin-1, LC3, dan p62.

Kata kunci: Embriogenesis, kematian sel, plasentasi, protein Atg

Correspondence: apt. Nurrani M. Dewi, M.Farm., Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Bandung, West Java 40161, Indonesia, email: nurranimustika@gmail.com

Submitted: 22nd May 2017, Accepted: 29th December 2017, Published: 31st March 2020

Introduction

Programmed cell death (PCD) is important to determine the fate of cell, since it is involved in different kind of biological events in human body. PCD dysfunction can cause various diseases in human. Over the past years, many scientists studied PCD from the molecular mechanism of apoptosis. However there is another form of PCD beside the well-known apoptosis, which is autophagy. Similar with apoptosis, autophagy also plays an important role in the development of the cell.¹ Both apoptosis and autophagy are highly-controlled processes which have important roles in human development, tissue homeostasis and disease.²

Autophagy is essential in cell death decisions and can protect cells by preventing them from undergoing apoptosis, in which both mechanisms are very important in the physiology of normal and wide range of diseases.³ Autophagy is also highly active during differentiation and development, and it contributes to a variety of physiological processes, which includes cell differentiation and also various functions in embryogenesis.⁴ Moreover, autophagy is also important in the pre-implantation development process beyond four- and eight-cell stages and the survival of blastocyst. The activation of autophagy is shown by the increase of key proteins of the autophagy-related (Atg) pathway, for example Beclin-1 and microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3). Previous studies reported that the expressions of Atg proteins are found in placentas.^{5,6}

The process of autophagy can be seen in the development of placenta. In normal condition, autophagy plays important roles during nutritional deficiency at the early stage so that the neonates could survive. It also helps the trophoblast to release related cytokines in order to maintain the pregnancy. The expression of cytokine is the abnormal condition that might result in any gynecological disease,

such as intra-uterine growth restriction and preeclampsia. There are different patterns during normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia that is shown by the expression of Atg markers.⁷ This review article will focus on the autophagy process and some Atg proteins which are involved in human placentation, especially in preeclampsia cases, since it is well-known that abnormal placentation and placenta dysfunction has crucial role in its development.

Methods

A search for studies published in 2005–2017 was done in Pubmed and Google Scholar database using the search strategy, and the keywords used are autophagy, preeclampsia, pregnancy-induced hypertension, placental development, and Atg protein. The search was limited only to studies published in the English language. In this article, we discuss autophagy process associated with the pathogenesis of preeclampsia, in which autophagy takes an important role in sustaining cell health by maintaining the balance of cells.

Mechanism of Autophagy

Autophagy, or also known as self-eating, is a process of intracellular degradation of cellular component which is accountable for lysosomal degradation of protein and other subcellular constituents.^{2,6} Autophagy is a system by which cytoplasmic components, including macromolecules (e.g., proteins, lipids and nucleotides) and organelles (e.g., mitochondria, peroxisome and endoplasmic reticulum) are through a degradation process into small molecules that are then recycled by the lysosome.⁴ The authors agree that the mechanism of autophagy is important in maintaining the balance of cell recycling and cellular changes, such as in the condition of nutritional deprivation or intracellular stress,

autophagy is often activated to maintain the cellular homeostasis.^{2,6} That is why autophagy is crucial for the cellular response to starvation and stress.⁵ The stress which caused the anti-apoptotic protein complex will be released so that the autophagy process occurs, where Atg might play a role in membrane dynamics and maintain the balance of cell survival and apoptosis.

Autophagy in the Placenta of Preeclampsia Patient

Maternal hypertensive disorders are the most common causes of maternal, fetal and neonatal mortality worldwide, in which one of them is preeclampsia. Preeclampsia is characterized by the elevated blood pressure (greater than 140/90 mmHg) combined with generalized edema and/or proteinuria after 20 weeks of gestation.^{6,8} This condition was known to evolve during early pregnancy and manifest as endothelial or vascular dysfunction.⁹

Preeclampsia cannot be related to a single cause and its underlying mechanism is still not clearly understood. But recent hypothesis regarding the cause of preeclampsia is more focused on the inadequate trophoblast invasion and placentation.⁶ Placentation error (i.e., abnormal placentation and placental dysfunction) is a key role in the development of this disorder.^{2,8} In our opinion, the early stages of pathogenesis of preeclampsia are placental insufficiency due to hypoxia and oxidative stress, thereby increasing apoptosis and necrosis. Thus, in addition to apoptosis, other mechanisms may be associated with this condition in preeclampsia, namely autophagy.²

The founding of autophagy in the function of human placenta only happened recently, and thus leaving the relationship between the increase of autophagy in preeclampsia in question, since it is also stated by other research that there is no increase of autophagy in cases of preeclampsia.⁵ An escalation in autophagic

activity could be caused by the increasing oxidative stress, and it affects the trophoblast invasion and placental vasculature. When excessive autophagic activity happens, it may lead to the development of preeclampsia. In preeclampsia patients, autophagy has an important role in trophoblast function under physiologically low oxygen conditions.^{6,10}

During normal pregnancy, integrin $\alpha 1\beta 1$ (a known receptor for collagen 1, collagen IV, and also laminin) is expressed by the invasive extravillous trophoblasts (EVT). Meanwhile in pregnancy with preeclampsia, an impairment of EVT invasion occurred. The indigent EVT invasiveness and inadequate vascular remodeling has been thought to be the outcome of poor integrin $\alpha 1\beta 1$ expression on EVTs, NK cell dysfunction, and the activation of macrophages. Hence yielding in the induction of EVT apoptosis and tumor growth factor (TGF)- β production by hypoxic stress.¹¹

As autophagy is a cellular bulk degradation system to sustain the cellular homeostasis under stress, it might clarify the mechanism of EVT invasion to the myometrium and maternal spiral arteries. It replaces the endothelial cells at low oxygen concentration and under stressful conditions.⁴ Autophagy provides energy so the cells can withstand a starvation by the degradation of cellular components. When the nutrition is sufficient, the amino acids, glucose and insulin would activate the mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1), which result in the regulation of autophagy.¹¹

Autophagy was found in primarily cultured trophoblasts under hypoxic conditions or hypoxia-reoxygenation, mainly observed in syncytiotrophoblasts.¹² Hypoxia is known to be able to promote autophagy in placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells, too. In fetal growth restriction (FGR) and preeclampsia, it was observed that the autophagy process in placenta was increasing. Autophagy has been observed to localize predominantly in syncytiotrophoblasts in

most FGR cases.

Some findings suggested that autophagy is activated as a survival mechanism during nutrient deprivation.¹¹ In complex mechanism of preeclampsia in which invasive from EVT occurred, then accompanied by an increase in oxidative stress and the occurrence of hypoxia that lead to an increase in the autophagic process, it is important to observe Atg as a marker to see activity from autophagy. Seeing the activity of autophagy can provide an illustration of the severity or development of preeclampsia.

Roles of Atg Proteins in Preeclampsia

The activation of autophagy was shown by the different level of abundance of key protein of the Atg pathway. Some Atg proteins known to be related to preeclampsia are explained below.

Beclin-1

Beclin-1, which is also identified as Atg6, is a key regulator of autophagy. It was found to be a binding partner for B-cell lymphoma 2 (Bcl-2).¹³ Beclin-1 takes part in the initial stage of autophagy, to boost the nucleation of autophagic vesicle and recruits protein from cytosol. The expression of Beclin-1 is confirmed to be found in human placentas. However, a study showed that there is no different expression level between women with normal pregnancy and women with severe preeclampsia,² meanwhile another study found that the expression of Beclin-1 was significantly increased in trophoblast and endothelial cells in the placenta of preeclampsia patient compared to normal.¹⁰ Although Beclin-1 is proposed to be inducing autophagy, it is still debated whether its expression increases the autophagic response.

The increased of autophagy activity has been detected in the placentas of preeclamptic patients, also it has been observed that the activity has been proved in the first trimester of pregnancy. Previous study has examined

whether the presence of autophagic vacuoles can be monitored through Beclin-1 level in the first three month of placental villi trophoblast layer. The result showed that increased Beclin-1 immunofluorescence level indicates the escalating autophagy activity in cytotrophoblast cells than the syncytiotrophoblast layer in first three months of placental villi. This study proposes that ongoing autophagy happened in the cytotrophoblasts of human first three months of placental villi.¹⁴

LC3

The first protein that is identified from the autophagosome membrane is LC3 protein.² LC3 or microtubule-associated protein light chain 3 is a ubiquitin-like protein that becomes lipidated. It is a yeast Atg8 mammalian homolog protein.^{15,16} LC3 is essential for final autophagosome formation.^{14,16} It is distributed ubiquitously in mammalian tissues.⁵

Currently, there are three isoforms of LC3 mRNA, i.e., LC3A, LC3B, and LC3C.² After synthesis, there are two forms of LC3, namely LC3-I which is a cytosolic form, and LC3-II, a lipid phosphatidylethanolamine-conjugated form.¹⁴ LC3 proteins form LC3-I by specifically cleaved at their carboxyl terminal. Conjugation of an exposed LC3-I carboxy-terminal glycine with phosphatidylethanolamine will form LC3-II. LC3-II will serve as an autophagic marker protein because it is tightly bound to the autophagosomal membranes.¹⁵

LC3 is a protein which is most widely used to monitor the autophagy-related. To monitor completed autophagosome, LC3-II is the only reliable protein marker.⁵ The expression of LC3B mRNA in preeclampsia subject was increased compared with normal pregnancies. The level of LC3-II expression also increase in the patient with preeclampsia.^{2,5} It indicates the increase of autophagic activity.²

p62

The activation of autophagy may be reflected

by an increase in abundance of key proteins of the pathway involved in autophagy, such as Beclin-1, protein microtubule-associated 1A/chain 1B-light 3 (LC3), and also protein p62. Protein p62, which is called sequestosome 1, is an intracellular adapter protein which binds intracellular component that serves to remove autophagy, p62 itself degraded by autophagy and accumulated when the autophagy was inhibited.^{5,17} p62 can be used as a marker to identify the autophagic flux.⁵ The concentration of p62 in the cytoplasm is inversely proportional to the level of autophagy induction (high p62 = low autophagy).^{17,18} In pregnant women with preeclampsia or hypertension disorder (gestational hypertension), significantly lowering the p62 value is inversely proportional to the LC3-II. This suggests that autophagy is active in placental disorders hypertension with or without FGR.⁵

In macroautophagy sometimes very obvious selectively ubiquitinated protein that is associated with p62, p62 works as LC3-II protein to trap longevity to autophagosomes. In p62 accumulation that indicates a lack of autophagy, p62 activates nuclear factor κ B (NF- κ B) pathway, which leads to suppression oxidative stress, in addition, the build-up of p62 activates nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (NRF-2) and antioxidant gene targets.¹⁸ The obtained expression of p62 from woman with preeclampsia in their third-trimester may represent the inhibitory factors found in the circulation, which are quantitatively different from the elevated level of oxidative stress presents in placenta at the early stages of preeclampsia.¹⁷

Conclusion

In preeclampsia patients, autophagy has an important role in trophoblast function under physiologically low oxygen conditions, since trophoblast invasion is influenced by the increase of oxidative stress. Increased

autophagy in the placenta was also found in FGR and preeclampsia. The activation of autophagy in preeclampsia is shown by the different level of abundance of key protein of the Atg pathway. Some Atg proteins known to be related to preeclampsia are Beclin-1, LC3, and p62. Beclin-1 is proposed to be inducing autophagy, its positivity suggested to reflect the increased autophagy level in cytotrophoblast cells in first trimester placental villi. The level of LC3-II expression also increase in the patient with preeclampsia, indicating the increase of autophagy activity. In pregnant women with preeclampsia or hypertension disorder, p62 value is significantly lower.

Acknowledgement

We thank Dr. Anna Meilana, M.Kes, Apt. for the assistance in writing this article.

Funding

The study was not funded by any source of grants.

Conflict of Interest

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

References

1. Tsujimoto Y, Shimizu S. Another way to die: Autophagic programmed cell death. *Cell Death Differ.* 2005;12:1528–34. doi: 10.1038/sj.cdd.4401777
2. Oh SY, Choi SJ, Kyung Hee Kim, Cho E, Kim JH, Roh CR. Autophagy-related proteins, LC3 and Beclin-1, in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia. *Reprod Sci.* 2008;15(9): 912–20. doi: 10.1177/1933719108319159
3. Thorburn A. Apoptosis and autophagy:

- Regulatory connections between two supposedly different processes. *Apoptosis*. 2008;13(1):1–9. doi: 10.1007/s10495-007-0154-9
4. Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol*. 2010;12(9): 823–30. doi: 10.1038/ncb0910-823
 5. Akaishi R, Yamada T, Nakabayashi K, Nishihara H, Furuta I, Kojima T, et al. Autophagy in the placenta of women with hypertensive disorders in pregnancy. *Placenta*. 2014;35(12):974–80. doi: 10.1016/j.placenta.2014.10.009
 6. Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, et al. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*. 2013;9(3):303–16. doi: 10.4161/auto.22927
 7. Gong JS, Kim GJ. The role of autophagy in the placenta as a regulator of cell death. *Clin Exp Reprod Med*. 2014;41(3):97–107. doi: 10.5653/cerm.2014.41.3.97
 8. Varija T, Vanaja D, Sindhura S, Raghavenda B. A study of prevalence and association of fundus changes in pregnancy induced hypertension. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016; 1375–9. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161289
 9. Yusrawati Y, Habibah RL, Machmud R. Differences in maternal leptin serum levels between normal pregnancy and preeclampsia. *Indones Biomed J*. 2015;7(1):37–42. doi: 10.18585/inabj.v7i1.20
 10. Gao L, Qi HB, Kc K, Zhang XM, Zhang H, Baker PN. Excessive autophagy induces the failure of trophoblast invasion and vasculature: Possible relevance to the pathogenesis of preeclampsia. *J Hypertens*. 2015;33(1):106–17. doi: 10.1097/HJH.0000000000000366
 11. Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: The role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol*. 2014;101–102:80–8. doi: 10.1016/j.jri.2013.06.002
 12. Chen B, Longtine MS, Nelson DM. Hypoxia induces autophagy in primary human trophoblasts. *Endocrinology*. 2012; 153(10):4946–54. doi: 10.1210/en.2012-1472
 13. Bildirici I, Longtine MS, Chen B, Nelson DM. Survival by self-destruction: A role for autophagy in the placenta?. *Placenta*. 2012;33(8):591–8. doi: 10.1016/j.placenta.2012.04.011
 14. Chifenti B, Locci MT, Lazzeri G, Guagnozzi M, Dinucci D, Chiellini F, et al. Autophagy-related protein LC3 and Beclin-1 in the first trimester of pregnancy. *Clin Exp Reprod Med*. 2013;40(1):33–7. doi: 10.5653/cerm.2013.40.1.33
 15. Hansen TE, Johansen T. Following autophagy step by step. *BMC Biol*. 2011; 9(1):39. doi: 10.1186/1741-7007-9-39
 16. Avagliano L, Virgili E, Garò C, Quadrelli F, Doi P, Samaja M, et al. Autophagy and human parturition: Evaluation of LC3 expression in placenta from spontaneous or medically induced onset of labor. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–9. doi: 10.1155/2013/689768
 17. Kanninen T, Jayaram A, Jaffe Lifshitz S, Witkin S. Altered autophagy induction by sera from pregnant women with preeclampsia: A case-control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(8):958–64. doi: 10.1111/1471-0528.12755
 18. Wu F, Tian F-J, Lin Y. Oxidative stress in placenta: Health and diseases. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–15. doi: 10.1155/2015/293271

Induksi *Pluripotent Stem Cell* dengan Menggunakan Faktor Yamanaka Oct4, Sox2, Klf4, dan c-Myc: Perkembangan dan Tantangan

Irbah Arifa¹, Rano K. Sinuraya^{1,2}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Pusat Unggulan Iptek (PUI) Perguruan Tinggi Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Sel punca embrionik memiliki kemampuan untuk membelah tanpa batas serta bersifat pluripotensi dan dapat berdiferensiasi menjadi sel dari tiga lapisan kecambah. Percobaan Takahashi dan Yamanaka pada tahun 2006 menunjukkan bahwa *induced pluripotent stem cells* (sel iPS) dapat diperoleh dengan penambahan sekumpulan faktor, yaitu Oct4, Sox2, Klf4, dan c-Myc (faktor Yamanaka). Penulisan tinjauan pustaka ini memiliki tujuan untuk meninjau perkembangan dan tantangan penggunaan faktor Yamanaka dalam pemerolehan sel iPS untuk kepentingan penggunaan klinis. Penelusuran pustaka dilakukan dengan menelusuri jurnal terpublikasi pada tahun 2006 hingga 2019 yang membahas tentang produksi sel iPS dengan faktor Yamanaka. Hasil penelusuran literatur menunjukkan bahwa faktor ini berperan sebagai faktor pionir yang dapat berikatan dengan kromatin dan menyebabkan *remodelling* wilayah kromatin serta menyebabkan aktivasi ataupun represi ekspresi dari gen. c-Myc berikatan pada gen yang terlibat dalam metabolisme seluler, regulasi siklus sel, dan jalur biosintetik. Oct4, Sox2, dan Klf4 menargetkan gen yang mengkodekan regulator perkembangan dan transkripsional. Mekanisme induksi sel somatik dengan faktor Yamanaka memerlukan penelusuran lebih lanjut. Sejauh ini, sel iPS dihasilkan dari berbagai macam tipe sel serta dapat berpotensi untuk mengobati berbagai penyakit. Uji klinis dari sel iPS telah disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA). Aplikasi dari sel iPS ini memiliki sejumlah rintangan, seperti tingkat efisiensi yang rendah, variabilitas yang tinggi, dan vektor yang digunakan dapat menyebabkan mutasi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut terkait metode yang digunakan agar diperoleh metode yang efisien, efektif, dan aman.

Kata kunci: c-Myc, *induced pluripotent stem cell*, Klf4, Oct4, Sox2

Induction of Pluripotent Stem Cell Using Yamanaka Factors Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc: Development and Future Challenges

Abstract

Embryonic stem cells have the ability to split indefinitely and have pluripotent properties, also can differentiate into cells from three germ layers. Experiment by Takahashi and Yamanaka 2006 showed that induced pluripotent stem cells (iPS cells) can be obtained by addition of a set of factors, namely Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc (Yamanaka factors). This literature review aimed to review the development and challenges of the use of Yamanaka factors in the acquisition of iPS cells for the benefit of its clinical use. We conducted a systematic review of the studies published from 2006 until 2019 that assessed the generating of iPS cell with the assistance of Yamanaka factors. From this review, it is indicated that the factors act as a pioneering factor that can bind to chromatin and cause chromatin region remodelling, and lead to activation or repression of gene expression. c-Myc binds to genes involved in cellular metabolism, cell cycle regulation, and biosynthetic pathways. Oct4, Sox2, and Klf4 target genes that encode developmental and transcriptional regulators. Somatic cell induction mechanism with Yamanaka factors requires further investigation. Recently, iPS cells are produced from different cell types. It can potentially treat various diseases, including Mendelian and complex heredity disease. Clinical trials of iPS cells have been approved by the Food and Drugs Administration (FDA). The application of these iPS cells acquires a number of obstacles, such as low efficiency, high variability, and commonly used vectors can cause mutations. Therefore, further research is needed related to the methods used in order to obtain an efficient, effective and safe method.

Keywords: c-Myc, induced pluripotent stem cell, Klf4, Oct4, Sox2

Korespondensi: apt. Irbah Arifa, S.Farm., Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* irbaharifa@gmail.com

Naskah diterima: 31 Juli 2018, Diterima untuk diterbitkan: 3 Agustus 2019, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

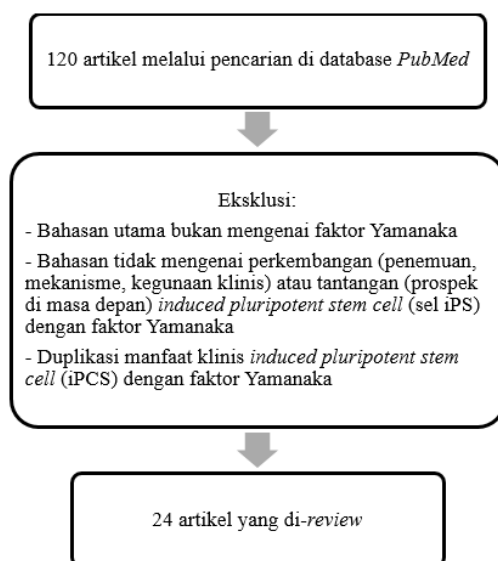
Sel punca embrionik memiliki kemampuan untuk membelah tanpa batas serta mempunyai sifat pluripotensi dan dapat berdiferensiasi menjadi sel dari tiga lapisan kecambah.¹ Adapun pluripotensi mengacu pada kemampuan diferensiasi menjadi sejumlah besar tipe sel, seperti ekstra embrionik, somatik, dan sel gamet.² Akan tetapi, penggunaan sel punca ini menuai beberapa kontroversi yang disebabkan oleh masalah etik terkait penggunaan embrio manusia sebagai donor sel serta kemungkinan terjadinya penolakan transplantasi.³ Sel punca pun mengalami permasalahan sebagaimana organ yang ditransplantasi. Tubuh manusia mengenali sel asing dan melakukan berbagai perlawanan.⁴ Penelitian mengenai sel punca manusia memiliki berbagai dilema, seperti persetujuan donor bahan untuk kepentingan riset, percobaan klinis dari terapi sel punca serta kemungkinan terjadi kelalaian selama riset berlangsung.⁵

Salah satu solusi yang dapat dilakukan untuk menghindari masalah etik dan rejeksi adalah dengan penggunaan sel *induced pluripotent stem* (iPS). Sel ini mempunyai morfologi dan sifat pertumbuhan yang sama halnya dengan sel punca embrionik. Percobaan yang dilakukan

oleh Takahashi dan Yamanaka pada tahun 2006 menunjukkan bahwa sel pluripoten ini dapat diperoleh dengan penambahan sekumpulan faktor yaitu Oct4, Sox2, Klf4, dan c-Myc, yang dikenal sebagai faktor Yamanaka atau disingkat faktor OSKM.³ Penulisan tinjauan pustaka ini memiliki tujuan untuk meninjau perkembangan dan tantangan penggunaan faktor OSKM dalam memperoleh sel iPS untuk kepentingan penggunaan klinis.

Metode

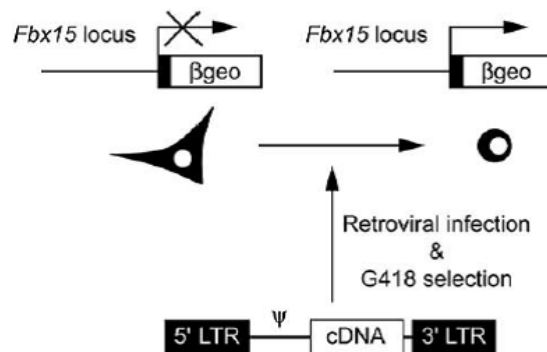
Metode yang digunakan dalam penulisan artikel *review* ini adalah penelusuran literatur dengan menggunakan mesin pencari berbasis *PubMed*. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran ini adalah *induced pluripotent stem cell* dan *Yamanaka factors*. Kriteria inklusi adalah jurnal berbahasa Inggris. Dari hasil penelusuran ini, diperoleh sebanyak 120 jurnal. Pencarian didasarkan atas judul artikel, abstrak, serta kata kunci. Selanjutnya, dilakukan pengerucutan dengan menyaring artikel yang menyelidiki tentang penemuan, perkembangan, serta rekomendasi klinis faktor Yamanaka. Oleh karena itu, jurnal yang dipakai dalam penyusunan artikel *review* ini sebanyak 24 jurnal (Gambar 1 dan Tabel 1).



Gambar 1 Alur Penelusuran dan Pemilihan Pustaka

Tabel 1 Daftar Pustaka dalam Artikel Review

No	Nama Penulis	Tahun Jurnal	Tipe Studi	Hasil Penelitian
1	Kazutoshi Takahashi dan Shinya Yamanaka	2016	Review	Mekanisme induksi <i>induced pluripotent stem cell</i> (sel iPS) dengan faktor Yamanaka belum jelas. Aplikasi sel iPS untuk klinis sangat luas.
2	Vivek Shukla, dkk.	2018	Nonklinis	Sel iPS dapat membantu identifikasi target baru dari terapi kanker paru-paru.
3	Rupa Sridharan dan Kathrin Plath	2008	Nonklinis	Mekanisme dasar dari <i>reprogramming</i> sel iPS.
4	Sumi T, dkk.	2007	Nonklinis	c-Myc memiliki peran dalam pengaturan sel embrionik manusia.
5	Tanaka T, dkk.	2009	Nonklinis	Sel iPS dapat digunakan sebagai model skrining <i>in vitro</i> .
6	Shuchen Zhang dan Wei Cui	2014	Nonklinis	Sox2 berperan dalam sifat pluripotensi.
7	Junying Y, dkk.	2007	Nonklinis	Faktor Yamanaka berperan dalam memprogram ulang sel somatik manusia.
8	Jeong BK, dkk.	2009	Nonklinis	Oct4 diperlukan dan cukup untuk pemrograman ulang sel punca saraf.
9	Jesse L Cox, dkk.	2010	Review	Perspektif masa depan dari sel iPS.
10	Takahashi K, dkk.	2007	Nonklinis	Produksi sel iPS dari fibroblas kulit manusia.
11	Kasutoshi Takahashi dan Shinya Yamanaka	2006	Nonklinis	Produksi sel iPS dari fibroblas kulit tikus.
12	Ryan Schmidt dan Kathrin Plath	2012	Nonklinis	Sel somatik dapat dikembalikan ke keadaan pluripoten melalui ekspresi yang dipaksakan oleh sejumlah faktor.
13	Gideon Grati	2013	Review	Implikasi sel iPS untuk terapi transplantasi.
14	Hayashi R, dkk.	2012	Nonklinis	Produksi sel epitel kornea dari sel iPS.
15	Hirami Y, dkk.	2009	Nonklinis	Produksi sel retina dari sel iPS manusia dan tikus.
16	Ritchie Ho, dkk.	2010	Review	Mekanisme molekular faktor Yamanaka dalam induksi pluripotensi.
17	Evans PM, dkk.	2007	Nonklinis	Klf4 berperan dalam memperoleh sifat pluripoten.
18	Lee HK, dkk.	2015	Nonklinis	Produksi sel iPS dari sel darah mononuklear pasien demensia frontotemporal.
19	Mao J, dkk.	2014	Nonklinis	Produksi sel iPS dari sel granulosa.
20	Menendez P, dkk.	2005	Review	Prospek penggunaan sel punca embrionik untuk transplantasi.
21	Jared Sternickert, dkk.	2012	Review	Oct4 berperan sebagai penentu dari jalur pemrograman ulang.
22	Ohta S, dkk.	2011	Nonklinis	Produksi sel melanosit dari sel iPS.
23	Okano H, dkk.	2013	Review	Keamanan terapi dengan menggunakan sel iPS.
24	Park IH, dkk.	2008	Nonklinis	Sel iPS spesifik penyakit.



Gambar 2 Pendeteksian Kandidat Gen³

Sel *Induced Pluripotent Stem* (sel iPS)

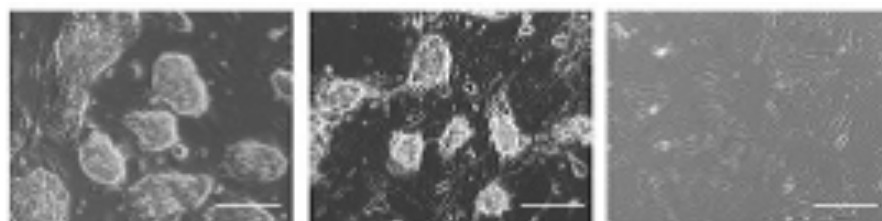
Sel punca embrionik serta sel telur memiliki faktor yang dapat menginduksi sifat totipotensi pada sel somatik.³ Akibatnya, sel somatik dapat diprogram menjadi *induced pluripotent stem cell* (sel iPS) dengan cara memberikan paparan beberapa faktor transkripsi.³ Sel iPS dapat dijadikan sebagai sumber sel untuk menghasilkan jaringan, seperti epitel pigmen retina, saraf, jaringan otot jantung, dan epitel kornea. Keuntungan dari penggunaan sel ini adalah dapat mengatasi masalah kekurangan donor, penolakan imun, dan kontroversi etik.⁶

Penemuan Awal Faktor Yamanaka

Penelitian yang dilakukan oleh Takahashi dan Yamanaka pada tahun 2006 menghasilkan sel iPS. Eksperimen ini dilakukan dengan cara memindai 24 kandidat gen yang dapat menginduksi pluripotensi dari sel somatik. Sel somatik yang dipakai dalam percobaan ini yaitu sel sel fibroblas embrionik tikus (FET). Transduksi yang digunakan oleh Takahashi

dan Yamanaka yaitu transduksi retroviral, hal ini dilakukan dengan alasan metode ini efisien untuk penghantaran gen. Sel FET ditempatkan ke dalam plat, dalam hal ini β -galaktosidase ditempatkan di bawah promotor *F-box only protein 15* (*Fbxo15*- β -geo) untuk menguji 24 gen tersebut. Kandidat gen dapat diuji dengan pendeteksian resistensinya terhadap antibiotik G418. Sel embrionik homozigot resisten terhadap konsentrasi tinggi G418, sedangkan sel somatik yang diturunkan sensitif terhadap konsentrasi normal G418.³ Visualisasi penyeleksi gen digambarkan pada Gambar 2.

Tidak ada satupun faktor yang dapat mempertahankan keberadaan sel dengan adanya antibiotik G418 apabila digunakan sendiri. Namun, apabila dilakukan transduksi dengan menggunakan seluruh faktor, akan terbentuk 22 koloni yang resisten. Koloni hasil kultivasi memiliki morfologi yang sama dengan sel punca embrionik (bentuk bulat, nukleus besar, dan sitoplasma yang samar).³ Morfologi dari ketiga sel digambarkan pada Gambar 3.



Gambar 3 Morfologi Sel Punca Embrionik, Sel iPS, dan Sel Fibroblas Embrionik Tikus (dari Kiri ke Kanan)³

Selanjutnya dilakukan pengerucutan untuk mendapatkan suatu set gen minimum yang dapat menginduksi sel somatik. Pengerucutan ini dilakukan dengan cara menghilangkan salah satu dari total 24 gen dan menguji 24 kombinasi dari 23 faktor. Sebagai simpulan, dari strategi tersebut didapatkan hasil bahwa penghilangan empat gen, yaitu Oct3/4, Sox2, Klf4, dan Myc (disebut dengan faktor OSKM) dapat menghambat pembentukan koloni.³

Faktor Yamanaka: Faktor Oct3/4, Sox2, Klf4, dan c-Myc

Oct3/4, Sox2, dan Nanog memiliki fungsi sebagai faktor-faktor transkripsi inti dalam mempertahankan pluripotensi.⁷ Namun, dengan penemuan Takahashi dan Yamanaka (2006), faktor yang esensial dalam pembentuk sel stem pluripoten adalah Sox2 dan Oct3/4. Sebaliknya, faktor Nanog dapat tidak terpakai dalam induksi sel somatik. Selain itu, faktor esensial yang terkait dengan tumor, seperti c-Myc dan Klf4, penggunaannya tidak dapat digantikan oleh onkogen lain seperti E-Ras, Tcl, β -katenin, dan Stat3.³

Faktor Oct4 merupakan sebuah regulator pemrograman ulang sel. Oct4 secara spesifik diekspresikan pada sel pluripoten. Ekspresi protein ini dapat menginduksi pluripotensi dari sel somatik.³ Penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* pada tahun 2009 menjelaskan bahwa penggunaan Oct4 dan Klf4 sudah cukup untuk dapat menginduksi pluripotensi sel punca saraf. Dengan dihilangkannya Klf4, ditemukan bahwa Oct4 tidak hanya merupakan faktor yang esensial tetapi juga cukup untuk menginduksi pluripotensi.⁸ Ekspresi dari Oct4 pada sel somatik dapat menginduksi sel progenitor sekaligus dapat menghasilkan sel iPS pada kondisi tertentu. Oleh sebab itu, Oct4 dapat menjadi penjaga dari jalur pemrograman ulang.⁹ Kehilangan fungsi dari Oct4 pada awal perkembangan menyebabkan sel dari embrio preimplantasi

berubah menjadi trofektodermal, akibatnya, kehilangan lini lapisan kecambah menyebabkan apoptosis sel kecambah primordial.⁸ Akan tetapi, ekspresi yang berlebih dari Oct4 akan menyebabkan diferensiasi dan kehilangan sifat pluripotensi.¹⁰

Sex determining region Y-box 2 (Sox2) adalah anggota dari famili faktor transkripsi Sox. Protein dari famili Sox memiliki domain *highly-mobility-group* (HMG) pengikat DNA yang konservatif.¹¹ Delesi dari Sox2 akan menyebabkan perubahan pada morfologi, kehilangan penanda ekspresi pluripoten, dan diferensiasi menjadi trofektoderm.^{12,13} Selama embriogenesis tikus, zigot yang totipoten akan mengalami pembelahan dan menghasilkan sel yang banyak. Oleh karena itu, terbentuk morula yang multiseluler dan pada akhirnya membentuk blastosit. Selanjutnya, sel akan memisah menjadi massa sel dalam atau trofektoderm. Sel yang terdapat di massa sel dalam memiliki sifat pluripoten. Ekspresi dari Sox2 ditemukan pada tahap morula dan semakin spesifik ditemukan di massa sel dalam dari blastosit dan epiblas pada fase selanjutnya.¹⁴ Untuk itu, pluripotensi dari sel punca dapat dipertahankan dengan menjaga kadar ekspresi dari Sox2. Hal ini dilakukan sebab kadar yang rendah ataupun tinggi dapat menurunkan aktivitas *promoter/enhancer* dari gen target Sox2-Oct4. Sox2 akan berinteraksi dengan Oct4 untuk membentuk sebuah kompleks regulasi. Kompleks ini akan berikatan pada wilayah regulasi Sox2 untuk mengaktifkan transkripsi Sox2.^{13,15} Kompleks ini juga menjadi elemen regulator yang penting untuk gen pluripotensi, salah satunya gen yang mengkode Oct4 dan Sox2 sendiri. Hal ini mengindikasikan bahwa kedua faktor bertindak dalam autoregulasi *feedback* positif.¹⁶ Pada sel punca manusia, kompleks Sox2-Oct4 akan menempati target gen protein *decaplegic homolog 3* (Smad3), sebuah efektor hilir dari jalur sinyal faktor pertumbuhan yang dibutuhkan

dalam mempertahankan sel punca embrionik manusia.¹⁷ Sox2 dapat dipengaruhi dengan metilasi, asetilasi, sumoilasi, dan fosforilasi, yang berujung pada penurunan terhadap aktivitas Sox2 sebagai regulator transkripsi.¹⁸

Kruppel-like factor 4 (Klf4/Gklf/EZF) adalah faktor transkripsi yang melibatkan regulasi dari proliferasi dan diferensiasi pada beberapa jaringan.¹⁹ Klf4 akan berikatan dengan DNA melalui gabungan *zinc fingers* C₂H₂ yang akan mengelilingi lengkungan utama DNA.²⁰ Sebuah studi mendemonstrasikan adanya interaksi fisik antara Klf4 dan *CREB-binding protein* (CBP).²¹ CBP dan homolog terdekatnya, p300, adalah protein yang mengandung domain histon asetiltransferase katalitik.²² p300/CBP akan berinteraksi dengan DNA melalui faktor transkripsi yang spesifik pada sekuens dan interaksi ini kemudian meningkatkan asetilasi histon.^{23,24}

c-Myc mempunyai peran kritis dalam regulasi dari proses biologis, seperti kontrol proliferasi sel, apoptosis, onkogenesis, dan diferensiasi.²⁵ c-Myc berperan utama dalam perkembangan awal pemrograman ulang sel untuk menyediakan lingkungan kromatin yang aktif, meningkatkan proliferasi sel dan memainkan peran dalam meningkatkan transisi dari insiasi ke elongasi pada proses transkripsi.²⁶ Target dari c-Myc dan gen kolaboratifnya berkaitan terhadap fungsi dari sel punca. Sebagai contoh, supresor tumor p53 yang dirangsang dengan c-Myc dan *polycomb* protein Bmi-1 mengontrol proliferasi sel dan mempertahankan pembaruan diri pada beberapa tipe sel punca.²⁷ Aktivasi c-Myc juga menginduksi regulasi dari subunit integrin $\alpha 6$, dalam hal ini persinyalan integrin diduga dapat mempertahankan sel punca embrionik manusia dalam kondisi tidak terdiferensiasi.²⁸ Dengan kolaborasi faktor lain, yakni Oct4, Sox2, dan Klf4, c-Myc dapat meningkatkan pembentukan sel yang terprogram ulang,²⁹ sedangkan deregulasi ekspresi dari c-Myc menyebabkan proliferasi dan menghambat

fenotip yang berdiferensiasi pada berbagai macam tipe sel, seperti myeloid dan epitel usus.³⁰

Mekanisme Pemrograman Ulang Sel dengan Faktor OSKM

Mekanisme dari ekspresi ektopik faktor OSKM sehingga dapat menginduksi transisi menuju kondisi pluripoten masih memerlukan penelusuran yang intensif. Hal ini disebabkan kinetika reaksi yang lambat dan efisiensinya yang rendah. Selain itu, hal tersebut dapat pula terjadi karena sel yang telah terprogram ulang dengan sempurna tidak dapat dilakukan seleksi.³¹ Hasil sebuah studi mengindikasikan bahwa faktor OSKM berperan sebagai faktor pionir yang dapat berikatan dengan kromatin serta menyebabkan *remodelling* wilayah kromatin dan aktivasi/represi ekspresi gen.³²

Pada fase awal proses ini, OSKM akan menempati banyak lokus genom, termasuk lokus yang faktornya tidak akan berikatan pada sel punca embrionik.³² c-Myc berikatan pada gen yang terlibat dalam metabolisme seluler, regulasi pada siklus sel, serta jalur biosintetik.³³ Secara spesifik, Myc berikatan dengan lokus genom yang dimetilasi H3K4, yang merupakan tanda bahwa kromatin dalam keadaan terbuka. Bagian dari lokus ini, yaitu *enhancer* dan *promoter* gen yang menentukan identitas somatik dari sel dan berujung pada pembungkaman gen somatik tersebut.³² Oct4, Sox2, dan Klf4 menargetkan gen yang memuat regulator perkembangan dan transkripsional.³³ Secara bersamaan, OSKM berikatan pada *enhancer*, kemudian pada *promoter* gen yang berasosiasi dengan awal tahap pluripotensi, dan akhirnya menginduksi ekspresinya.³² Kadar dari Oct3/4 dan Sox2 penting untuk diatur agar tercapai proses yang efisien, dengan ekspresi Oct3/4 yang tinggi dan Sox2 yang rendah.³⁴ Hal ini disebabkan proses ini bersifat stokastik dan tidak efisien karena adanya penanda histon menutupi banyak gen yang berperan

dalam induksi pluripotensi dan bertanggung jawab pada konformasi kromatin yang tertutup.³² Rintangan ini dapat diatasi dengan cara menggunakan *inhibitor* deasetilasi histon yang dapat membuka kromatin.³⁵ Transisi mesenkim menjadi epitel (MET) penting dalam tahap awal dari proses ini.³⁶

Pada tahap awal, akan dihasilkan sel terprogram ulang, kemudian sel tersebut akan masuk ke dalam tahap kedua ketika OSKM dapat digantikan dengan target hilirnya, yaitu LIN28, SALL4, ESRRβ dan Nanog.³⁷ *Marker* embrionik seperti alkaline fosfatase dan *stage specific embryonic antigen-1* (SSEA-1) telah terangsang pada saat tahap awal dari proses pemrograman ulang ini.³⁸

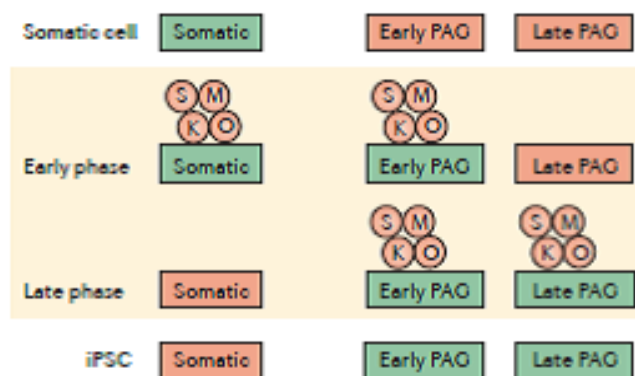
Eksresi dari gen pluripotensi akhir terjadi di tahap berikutnya.³⁹ OSKM dapat mengakses lokus gen pluripotensi pada fase akhir ini.⁴⁰ Ketika terprogram secara sempurna, sel dapat mempertahankan kondisi pluripotennya secara independen. Depleksi dari faktor eksogen pada tahap awal akan menyebabkan sel kembali ke keadaan semula (Gambar 4).³⁸

Perkembangan Klinis

Sel punca manusia memiliki perbedaan dalam berbagai aspek jika dibandingkan dengan sel punca tikus.⁴² Sel punca manusia cenderung datar dan tidak saling tumpang tindih satu sama lain. Sel punca manusia juga bergantung pada

bFGF dalam pembaruan selnya,⁴³ sedangkan sel punca tikus bergantung pada jalur LIF/*Stat3*.⁴⁴ Diferensiasi pada sel punca manusia diinduksi oleh BMP,⁴⁵ akan tetapi BMP sendiri dibutuhkan pada pembaruan sel punca tikus.⁴⁶ Terlepas dari perbedaan tersebut, faktor yang berperan dalam proses induksi kedua spesies adalah sama. Akan tetapi, jika dikondisikan di dalam kondisi kultur yang sama dengan sel fibroblas tikus, sel fibroblas manusia tidak akan terinduksi. Hal ini menunjukkan jaringan pengaturan pluripotensi pada kedua spesies sama, namun spesies yang berbeda membutuhkan faktor ekstrinsik dan sinyal yang berbeda.⁴⁷ Keberhasilan Yamanaka dan Takahashi (2006) membuka peluang dalam pengembangan penelitian sel iPS. Untuk itu, teknologi ini dapat dikembangkan untuk berbagai kepentingan klinis. Satu tahun setelahnya, Takahashi dan Yamanaka berhasil menginduksi sel fibroblast manusia dengan menggunakan faktor OSKM. Sel iPS yang terbentuk memiliki kesamaan dengan sel punca manusia, seperti morfologi, proliferasi, penanda permukaan, ekspresi gen, aktivitas *promoter*, aktivitas telomerase, diferensiasi *in vitro*, dan formasi teratoma.⁴⁷

Sejauh ini sel iPS yang dapat dihasilkan dari berbagai macam tipe sel, seperti fibroblas fetus dan dewasa,^{3,47} sel beta pankreas,⁴⁸ hepatosit,⁴⁹ retina,³² darah perifer,⁵⁰ keratinosit,⁵¹ oligodendrosit,⁵² sel lambung,⁴⁹ sel pulpa



Gambar 4 Dua Fase Pemrograman Ulang Sel⁴¹

gigi,⁵³ limfosit T dan B,⁵³ kardiomyosit,⁵⁴ sel darah mononuklear pasien demensia,⁵⁵ sel granuloza,⁵⁶ serta sumsum darah.⁵⁰ Pembentukan sel yang *immortal*, contohnya seperti sel pluripoten, dapat membantu dalam pengamatan perkembangan penyakit melalui diferensiasi *in vitro* yang merekapitulasi aspek gastrulasi normal dan pembentukan jaringan. Hal ini disebabkan embrio sejak dini membawa penyakit turunan.⁵⁷ Sel punca juga membuka peluang dalam penelitian pada individu yang mengalami penyakit turunan, seperti *adenosine deaminase deficiency-related severe combined immunodeficiency* (ADA-SCID),⁵⁸ Schachman-Bodian-Diamond (SBDS),⁵⁸ Gaucher *disease* (GD) tipe III,⁵⁸ Duchenne (DMD) dan distrofi otot Becker,⁵⁸ penyakit Parkinson,⁵⁸ sindrom Huntington,⁵⁸ diabetes melitus tipe I,⁵⁸ *down syndrome*,⁵⁸ sindrom Lesch-Nyhan.⁵⁸ Selain itu, sel punca juga dapat membantu dalam rekonstruksi tulang,⁵⁹ pembentukan kornea,⁶⁰ pembentukan retina,⁶¹ pembentukan melanosit,⁶² dan penyakit kanker paru.⁶³

Uji klinis dari sel iPS telah disetujui oleh *Food and Drugs Administration* (FDA).⁶⁴ Uji klinis sudah pernah dilakukan pada pasien degenerasi makular dan bertujuan untuk menguji keselamatan dan efektivitas dari sel iPS.⁴¹ Uji klinis selanjutnya dilakukan dengan menggunakan turunan sel punca embrionik yang memproduksi insulin untuk pengobatan diabetes melitus tipe I.⁴¹

Sel iPS: Rintangan dan Tantangan

Terdapat beberapa rintangan yang ditemukan di dalam pengembangan teknologi sel iPS. Pertama, efisiensi yang sangat rendah untuk set faktor Oct4, Sox2, c-Myc Klf4 (OSKM) dan faktor Thompson (Oct4, Sox2, Nanog, dan LIN28),^{3,65} sehingga apabila diterapkan dalam skala industri, metode yang telah ada dinilai masih kurang efektif dan efisien.⁶⁶ Kejadian *reprogramming* ini pun sangat

jarang terjadi. Di samping itu, kejadian pemrograman ulang ini bersifat stokastik sehingga dapat mengalami keberhasilan yang parsial.³² Efisiensi dari proses ini dipengaruhi oleh faktor stoikiometri, penambahan faktor pemrograman ulang, dan komponen kimia.⁶⁶

Agar dapat mengatasi masalah ini, terdapat beberapa faktor yang perlu untuk diperhatikan. Pertama, metode yang dipakai perlu mengontrol dosis plasmid dan menyortir sel yang berhasil di-transfeksi. Faktor OSKM perlu dipisahkan sehingga berada pada plasmid yang berbeda. Selanjutnya, ditambahkan protein reporter yang berfluoresensi untuk mengevaluasi efisiensi dan heterogenitas dari sel.⁶⁴ Kedua, jumlah salinan dari gen yang mengkodekan faktor OSKM juga dapat memengaruhi proses pemrograman ulang. Konsentrasi dari faktor OSKM dapat berpengaruh terhadap kemampuan sel untuk mengatasi halangan epigenetik.⁶⁵ Ketiga, kontak inhibisi dari sel yang berproliferasi juga dapat menyebabkan kegagalan proses pemrograman ulang, sehingga kerapatan dari sel perlu dipertimbangkan untuk memperoleh sel iPS.⁶⁵ Keempat, kebanyakan derivat dan kultur sel iPS mengandung media dan sel *feeder*. Hal ini dapat memengaruhi efisiensi dan kualitas dari sel iPS.⁶⁷ Oleh karena itu, penginduksian memerlukan protokol yang jelas serta reproduibel.⁶⁸

Metode awal yang menggunakan vektor retrovirus atau lentivirus dapat menyebabkan mutasi insersi yang bersifat tumorigenik.⁴⁷ Pengaktifan ulang ekspresi transgen ketika terjadi diferensiasi sel iPS dapat memengaruhi derivat sel iPS.⁴⁷ Sebagai tambahan, sebuah laporan menyatakan bahwa terdapat variasi epigenetik di antara sel iPS walaupun telah menggunakan metode yang identik.⁶⁸ Untuk mengatasi masalah tersebut, perlu dicari metode yang memungkinkan derivat sel iPS yang bebas terhadap DNA eksogen.⁶⁹ Oleh karena itu, terjadi peningkatan ketertarikan untuk mengembangkan senyawa kimia,⁷⁰ vektor transposon,⁷¹ adenovirus,⁷² plasmid,⁷³

vektor episom,⁷⁴ protein rekombinan,⁷⁵ vektor virus Sandai,⁷⁶ dan RNA yang dimodifikasi.⁷⁷ Terlepas dari permasalahan yang dihadapi, sel iPS mempunyai potensi yang besar untuk tujuan klinik dan *modelling* penyakit.^{78,79} Sel iPS juga dapat digunakan sebagai media riset untuk pengembangan pengobatan klinis. Berdasarkan hasil penelitian oleh Tanaka *et al.* (2009), sel iPS dapat digunakan sebagai model pengujian elektrofisiologis jantung dan skrining obat.⁵⁴ Shukla *et al.* (2017) melakukan penelitian untuk mengidentifikasi target pada sel kanker. Sel epitel saluran napas diinduksi terlebih dahulu agar didapatkan sel iPS. Selanjutnya, perkembangan menuju sel kanker dilakukan dengan induksi rokok.⁶³

Simpulan

Induced pluripotent stem cell (sel iPS) dapat diperoleh dengan induksi sel somatik dengan menggunakan Oct4, Sox2, Klf4, dan c-Myc yang dikenal sebagai faktor OSKM (faktor Yamanaka). Dalam aplikasinya, induksi sel iPS mengalami beberapa hambatan seperti efisiensinya yang rendah serta vektor lentivirus atau retrovirus yang digunakan bersifat tumorigenik. Akan tetapi, sel iPS memiliki potensi yang besar terhadap perkembangan klinik dan *modelling* penyakit. Pengembangan teknologi ini masih memerlukan riset lebih lanjut agar dapat dihasilkan suatu metode yang efisien, efektif serta aman digunakan untuk kepentingan klinis.

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. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154–6.
2. Vallier L, Pedersen RA. Human embryonic stem cells: An in vitro model to study mechanisms controlling pluripotency in early mammalian development. *Stem Cell Rev*. 2005;1(2):119–30. doi: 10.1385/SC R:1:2:119
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024
4. Conger K. New method allows human embryonic stem cells to avoid immune system rejection, study finds. 2011 [Accessed on: 21 March 2018]. Available from: <https://med.stanford.edu/news/all-news/2011/03/new-method-allows-human-embryonic-stem-cells-to-avoid-immune-system-rejection-study-finds.html>.
5. Lo B, Parham L. Ethical issues in stem cell research. *Endocr Rev*. 2009;30(3):204–13. doi: 10.1210/er.2008-0031
6. Hayashi R, Ishikawa Y, Ito M, Kageyama T, Takashiba K, Fujioka T. Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium. *PLoS One*. 2012;7(9):e45435. doi: 10.1371/journal.pone.0045435
7. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, Johnstone SE, Levine SS, Zucker JP, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell*. 2005; 122(6):947–56. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.020
8. Kim JB, Sebastiano V, Wu G, Marcos J, Aurazo-Bravo MJ, Sasse P, et al. Oct4-induced pluripotency in adult neural stem

- cells. *Cell*. 2009;136(3):411–9. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.023.
9. Sternecker J, Hoing S, Scholer HR. Concise review: Oct4 and more: The reprogramming expressway. *Stem Cells*. 2012; 30(1):15–21. doi: 10.1002/stem.765.
 10. Niwa H, Miyazaki J, Smith AG. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. *Nat Genet*. 2000;24: 372–6.
 11. Schepers GE, Teasdale RD, Koopman P. Twenty pairs of sox: Extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families. *Dev Cell*. 2002;3(2):167–70. doi: 10.1016/S1534-5807(02)00223-X
 12. Masui S, Nakatake Y, Toyooka Y, Shimosato D, Yagi R, Takahashi K, et al. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*. 2007; 9(6): 625–35. doi: 10.1038/ncb1589
 13. Boer B, Kopp J, Malianna S, Desler M, Chakravarthy H, Wilder PJ, et al. Elevating the levels of Sox2 in embryonal carcinoma cells and embryonic stem cells inhibits the expression of Sox2: Oct-3/4 target genes. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(6):1773–86. doi: 10.1093/nar/gkm059
 14. Avilion AA, Nicolis SK, Pevny LH, Perez L, Vivian N, Lovell-Badge R. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes Dev*. 2003;17(1):126–40. doi: 10.1101/gad.224503
 15. Kopp JL, Ormsbee BD, Desler M, Rizziono A. Small increases in the level of Sox2 trigger the differentiation of mouse embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2008;26(4):903–11. doi: 10.1634/stemcells.2007-0951.
 16. Chew JL, Loh YH, Zhang WY, Chen X, Tam WL, Yeap LS, et al. Reciprocal transcriptional regulation of Pou5f1 and Sox2 via the Oct4/Sox2 complex in embryonic stem cells. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(14): 6031–46. doi: 10.1128/MCB.25.14.6031-6046.2005
 17. Mullen AC, Orlando DA, Newman JJ, Loven J, Kumar RMBS, Bilodeau S. Master transcription factors determine cell-type-specific responses to TGF- β signaling. *Cell*. 2011;147(3):565–76. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.050
 18. Tsuruzoe S, Ishihara K, Uchimura Y, Watanabe S, Skita Y, Aoto T, et al. Inhibition of DNA binding of Sox2 by the SUMO conjugation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351(4):920–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.130
 19. Shields JM, Christy RJ, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Kruppel-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem*. 1996;271(33):20009–17.
 20. Schietz A, Nana D, Rose C, Zocher G, Milanovic M, Koenigsmann J, et al. The structure of the Klf4 DNA-binding domain links to self-renewal and macrophage differentiation. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68(18):3121–31. doi: 10.1007/s00018-010-0618-x.
 21. Geiman DE, Ton-That H, Johnson JM, Yang VW. Transactivation and growth suppression by the gut-enriched Kruppel-like factor (Kruppel-like factor 4) are dependent on acidic amino acid residues and protein-protein interaction. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(5):1106–13. doi: 10.1093/nar/28.5.1106
 22. Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y. The transcription coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferase. *Cell*. 1996;87(5):953–9. doi: 10.1016/S0092-8674(00)82001-2
 23. Barlev NA, Liu L, Chehb NH, Mansfield K, Harris KG, Halazonetis TD, et al. Acetylation of p53 activates transcription through recruitment of coactivators/histone

- acetyltransferases. *Mol Cell*. 2001;8(6): 1243–54.
24. Li D, Yea S, Dolios G, Martignetti JA, Narla G, Wang R, et al. Regulation of Krüppel-like factor 6 tumor suppressor activity by acetylation. *Cancer Res*. 2005; 65(20):9216–25. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1040
 25. Adhikary S, Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6 (8):635–45. doi: 10.1038/nrm1703
 26. Sridharan R, Tchieu J, Mason MJ, Yachechko R, Kuoy E, Horvath S, et al. Role of the murine reprogramming factors in the induction of pluripotency. *Cell*. 2008;136(2):364–77. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.001.
 27. Molofsky AV, Pardoll R, Iwashita T, Park IK, Clarke MF, Morrison SJ. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature*. 2003;425(6961):962–7. doi: 10.1038/nature02060
 28. Hynes RO. Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002; 110(6):673–87. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00971-6
 29. Nakagawa M, Koyanagi-Aoi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka K, Aoi T. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1): 101–6. doi: 10.1038/nbt1374
 30. Selvakumaran M, Liebermann D, Hoffman B. The proto-oncogene c-myc blocks myeloid differentiation independently of its target gene ornithine decarboxylase. *Blood*. 1996;88(4):1248–55.
 31. Stadfeld M, Maherali N, Breault DT, Hochedlinger K. Defining molecular cornerstones during fibroblast to iPS cell reprogramming in mouse. *Cell Stem Cell*. 2008;2(3):230–40. doi: 10.1016/j.stem.2008.02.001.
 32. Soufl A, Donahue C, Zaret KS. Facilitators and impediments of the pluripotency reprogramming factors' initial engagement with the genome. *Cell*. 2012;151(5):994–1004. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.045.
 33. Sridharan R, Plath K. Illuminating the black box of reprogramming. *Cell Stem Cell*. 2008;2(4):295–7. doi: 10.1016/j.stem.2008.03.015.
 34. Papapetrou EP, Tomishima MJ, Chambers SM, Mica Y, Reed E, Menon J, et al. Stoichiometric and temporal requirements of Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc expression for efficient human iPSC induction and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(31):12759–64. doi: 10.1073/pnas.0904825106.
 35. Huangfu D, Maehr R, Guo W, Eijkelenboom A, Snitow M, Chen AE, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small molecule. *Nat Biotechnol*. 2008;26 (7):795–7. doi: 10.1038/nbt1418.
 36. Li R, Liang J, Ni S, Zhou T, Qing X, Li H, et al. A mesenchymal-to-epithelial transition initiates and is required for the nuclear reprogramming of mouse fibroblasts. *Cell Stem Cell*. 2012;7(1):51–63. doi: 10.1016/j.stem.2010.04.014.
 37. Buganim Y, Faddah DA, Cheng AW, Itskovich E, Markoulaki S, Ganz K, et al. Single-cell expression analyses during cellular reprogramming reveal an early stochastic and a late hierarchic phase. *Cell*. 2012;150(6):1209–22. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.023.
 38. Brambink T, Foreman R, Welsted GG, Lengner CG, Wernig S, Suh H. Sequential expression of pluripotency markers during direct reprogramming of mouse somatic cells. *Cell Stem Cell*. 2008;2(2):151–9. doi: 10.1016/j.stem.2008.01.004.
 39. Polo JM, Anderssen A, Walsh RM, Shwarz BA, Nefzger CM, Lim SM, et al. A molecular roadmap of reprogramming

- somatic cells into iPS cells. *Cell*. 2012; 151(7):1617–32. doi: 10.1016/j.cell.2012.11.039.
40. Soufl A, Donahue G, Zaret KS. Facilitators and impediments of the pluripotency reprogramming factors' initial engagement with the genome. *Cell*. 2012;151(5):994–1004. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.045.
41. Takahashi K, Yamanaka S. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(3):183–93. doi: 10.1038/nrm.2016.8.
42. Rao M. Conserved and divergent paths that regulate self-renewal in mouse and human embryonic stem cells. *Dev Biol*. 2004;275(2):269–86. doi: 10.1016/j.ydbio.2004.08.013
43. Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, Chiu CP, Harris CP, Waknitz MA, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol*. 2000;227(2): 271–8. doi: 10.1006/dbio.2000.9912
44. Matsuda T, Nakamura T, Nako K, Arai T, Katsuki M, Heike T. STAT3 activation is sufficient to maintain an undifferentiated state of mouse embryonic stem cells. *EMBO J*. 1999;18(15):4261–9. doi: 10.1093/emboj/18.15.4261
45. Xu RH, Peck RM, Li DS, Feng X, Ludwig T, Thomson JA. Basic FGF and suppression of BMP signaling sustain undifferentiated proliferation of human ES cells. *Nat Methods*. 2005;2(3):185–90. doi: 10.1038/nmeth744
46. Ying QL, Nichols J, Chambers I, Smith A. BMP induction of Id proteins suppresses differentiation and sustains embryonic stem cell self-renewal in collaboration with STAT3. *Cell*. 2003;115(3):281–92. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00847-x
47. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019
48. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β cells. *Nature*. 2008;455(7213):627–32. doi: 10.1038/nature07314.
49. Aoi T, Yae K, Nakagawa M, Ichisaka T, Okita K, Takahashi K, et al. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science*. 2008;321(5889):699–702. doi: 10.1126/science.1154884.
50. Loh YH, Agarwal S, Park IH, Urbach A, Huo H, Heffner GC, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human blood. *Blood*. 2009;113(22):5476–9. doi: 10.1182/blood-2009-02-204800.
51. Aasem T, Raya A, Barrero MJ, Garreta E, Consiglio A, Gonzales F, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. 2008; 26(11):1276–84. doi: 10.1038/nbt.1503.
52. Verbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Sudhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature*. 2010; 463:1035–41
53. Tamaoki N, Takahashi K, Tanaka T, Ichisaka T, Aoki HTKT, et al. Dental pulp cells for induced pluripotent stem cell banking. *J Dent Res*. 2010;89(8):773–8. doi: 10.1177/0022034510366846
54. Tanaka T, Shugo T, Mitsushige M, Fumimasa N, Tomoyuki K, Hao C, et al. In vitro pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;385(4):497–502. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.073.
55. Lee HK, Peter M, John W, Eugene BH, Weiming X. Induced pluripotent stem cells (iPCSs) derived from frontotemporal

- dementia patient's perihairal blood mononuclear cells. *Stem Cell Res.* 2015; 15(2):325–7. doi: 10.1016/j.scr.2015.07.004.
56. Mao J, Zhang Q, Ye X, Liu K, Liu L. Efficient induction of pluripotent stem cells from granulosa cells by Oct4 and Sox2. *Stem Cells Dev.* 2014;23(7):779–89. doi: 10.1089/scd.2013.0325.
57. Verlinsky Y, Strechenko N, Kukarenko V, Rechitsky S, Verlinsky O, Galat V. Human embryonic stem cell lines with genetic disorders. *Reprod Biomed Online.* 2005; 10(1):105–10.
58. Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell.* 2008; 134(5):877–86. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.041.
59. Fliefel R, Ehrenfeld M, Otto S. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) as a new source of bone in reconstructive surgery: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018; 12(7):1780–97. doi: 10.1002/term.2697.
60. Hayashi R, Yuki I, Miyuki I, Tomofumi K, Kuniko T, Tsuyoshi F, et al. Generation of corneal epithelial cells from induced pluripotent stem cells derived from human dermal fibroblast and corneal limbal epithelium. *PLoS One.* 2012;7(9): e45435. doi: 10.1371/journal.pone.0045435.
61. Hirami Y, Fumitaka O, Kazutoshi T, Keisuke O, Shinya Y, Hanako I, et al. Generation of retinal cells from mouse and human induced pluripotent stem cells. *Neurosci Lett.* 2009;458(3):126–31. doi: 10.1016/j.neulet.2009.04.035.
62. Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Kuwahara R, Ohya M, et al. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PLoS One.* 2011;6(1): e16182. doi: 10.1371/journal.pone.0016182
63. Shukla V, Rao M, Zhang H, Beers J, Wangsa D, Buishand FO, et al. Identification of novel targets for lung cancer therapy using an induced pluripotent stem cell model. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):S127–8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-610MG
64. Schmitt CE, Morales BM, Schmitz EMH, Hawkins JS, Lizama CO, Zape JP. Fluorescent tagged episomals for stoichiometric induced pluripotent stem cell reprogramming. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):132. doi: 10.1186/s13287-017-0581-7
65. Lin PY, Hsu SC, Chen HC, Len WB, Hsiao FC, Liu MC, et al. Optimization of reprogramming culture conditions for the generation of induced pluripotent stem cells from Coll1a1 4F2A-Oct4-GFP mice with high efficiency. *FEBS J.* 2018;285(9):1667–83. doi: 10.1111/febs.14436.
66. Yu J, Thomson JA. Induced pluripotent stem cells in principles of tissue engineering. London: Elsevier Inc; 2014. doi: 10.1016/C2011-0-07193-4
67. Martin MJ, Muotri A, Gage F, Varki A. Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med.* 2005;11(2):228–32. doi: 10.1038/nm1181
68. Wilson KD, Wu JC. Induced Pluripotent Stem Cells. *J Am Med Assoc.* 2015; 313(16):1613–4. doi: 10.1001/jama.2015.1846.
69. Cox JL, Angie R. Induced pluripotent stem cells: What lies beyond the paradigm shift. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010; 235(2):148–58. doi: 10.1258/ebm.2009.09267.
70. Zhu S, Li W, Zhou H, Wei W, Ambasudhan R, Lin T, et al. Reprogramming of human primary somatic cells by OCT4 and chemical compounds. *Cell Stem Cell.* 2010;7(6):651–5. doi: 10.1016/j.stem.20

- 10.11.015.
71. Woltjen K, Michael IP, Mohseni P, Desai R, Mileikovsky M, Hämäläinen R, et al. piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent. *Nature*. 2009;458(7239):766–70. doi: 10.1038/nature07863.
72. Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Science*. 2008;322(5903):945–9. doi: 10.1126/science.1162494.
73. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*. 2008;322(5903):949–53. doi: 10.1126/science.1164270.
74. Okita K, Hong H, Takahashi K, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells with plasmid vectors. *Nat Protoc*. 2010;5(3):418–28. doi: 10.1038/nprot.2009.231.
75. Zhou HY, Wu SL, Joo JY, Zhu SY, Han DW, Lin TX, et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell*. 2009;4(5):381–4. doi: 10.1016/j.stem.2009.04.005.
76. Ban H, Nishishita N, Fusaki N, Tabata T, Sseki K, Shikamura M, et al. Efficient generation of transgene-free human induced pluripotent stem cells (iPSCs) by temperature-sensitive Sendai virus vectors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(34):14234–9. doi: 10.1073/pnas.1103509108.
77. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010;7(5):618–30. doi: 10.1016/j.stem.2010.08.012.
78. Avior Y, Sagi I, Benvenisty N. Pluripotent stem cells in disease modelling and drug testing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(3):170–82. doi: 10.1038/nrm.2015.27
79. Trounson A, DeWitt ND. Pluripotent stem cells progressing to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(3):194–200. doi: 10.1038/nrm.2016.10.

Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif

Adji P. Setiadi^{1,2}, Yosi I. Wibowo^{1,2}, Steven V. Halim^{1,2}, Cecilia Brata^{1,2},
Bobby Presley^{1,2}, Eko Setiawan^{1,2}

¹Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, ²Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Kasus pneumonia yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang disebut *coronavirus diseases 2019* (COVID-19) oleh *World Health Organization* (WHO) merupakan sebuah tragedi dalam dunia kesehatan secara global. Tata laksana yang tepat dan cepat diharapkan dapat menyelamatkan nyawa pasien. Sampai tulisan ini dibuat, belum terdapat satu jenis obat yang secara resmi diizinkan penggunaannya untuk terapi COVID-19. Kajian literatur ini bertujuan untuk 1) memaparkan tata laksana pengobatan dan 2) mendaftar serta menjelaskan alternatif obat yang dapat digunakan untuk SARS-CoV-2. Proses penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini dilakukan pada sebuah *database*, yakni PubMed dengan kombinasi kata kunci ((“corona virus”) OR (“covid-19”) OR (“SARS-CoV-2”)) AND ((“treatment”) OR (“therapy”)). Hasil kajian ini menunjukkan bahwa tata laksana pasien dengan COVID-19 dapat berbeda antar-*setting* dan negara dengan mempertimbangkan ketersediaan sumber daya, khususnya obat. Pedoman terapi WHO dan pedoman di Indonesia saat ini merekomendasikan *supportive therapy* untuk penanganan COVID-19, antara lain: terapi untuk gejala yang terjadi, pemberian oksigen, penggunaan antibiotik, terapi cairan, penggunaan vasopresor, dan tindakan medis (termasuk pemasangan ventilator) untuk menyelamatkan nyawa pasien. Belum terdapat obat khusus yang direkomendasikan untuk menekan replikasi SARS-CoV-2. Beberapa jenis obat yang potensial bermanfaat untuk SARS-CoV-2 antara lain: klorokuin atau hidroklorokuin, arbidol, ribavirin, favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir, oseltamivir, dan interferon. Namun sampai dengan tulisan ini dibuat, terdapat keterbatasan bukti penelitian dengan desain yang baik yang dapat digunakan untuk menarik kesimpulan terkait superioritas suatu jenis obat tertentu dibandingkan dengan alternatif yang lain. Dalam kondisi menunggu hasil penelitian dengan desain penelitian yang baik, penggunaan obat yang memiliki bukti efektivitas (walaupun belum baik) atau diduga efektif, perlu dioptimalkan untuk menyelamatkan nyawa pasien, khususnya mereka yang dalam kondisi parah.

Kata kunci: COVID-19, tata laksana, terapi

Therapeutic Management of Patients with COVID-19: A Narrative Review

Abstract

Pneumonia caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—named coronavirus diseases 2019 (COVID-19) by World Health Organization (WHO)—has been a global public health emergency. Timely and effective therapeutic strategies are of importance in saving patients' lives. However up to now, there is no specific treatment approved for COVID-19. This review aimed 1) to describe the available therapeutic strategies, and 2) to explore options of medications that can be used to treat COVID-19. A search strategy using keywords ((“corona virus”) OR (“covid-19”) OR (“SARS-CoV-2”)) AND ((“treatment”) OR (“therapy”)) was conducted in PubMed database. The review showed that treatment strategies could be different between settings and/or countries considering the availability of resources, particularly medications. The current WHO as well as the Indonesian guidelines mainly recommended supportive therapy to treat COVID-19, including: symptomatic care, oxygen therapy, antibiotics, fluid therapy, vasopressors, and taking medical interventions (including the use of ventilator). Studies conducted so far indicated the potential benefits of some medications, including chloroquine/hydrochloroquine, arbidol, ribavirin, favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir, oseltamivir, and interferon; however, the evidences available have been limited and not strong enough to recommend any specific medication for COVID-19. While waiting for quality evidences, optimising the use of medications—reported to have some levels of effectiveness—could be the current best option to save patients, especially those who are critically ill.

Keywords: COVID, medication, therapeutic management

Korespondensi: apt. Eko Setiawan, S.Farm., M.Sc., Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur 60293, Indonesia, *email:* ekosetiawan.apt@gmail.com
Naskah diterima: 24 Maret 2020, Diterima untuk diterbitkan: 30 Maret 2020, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

Infeksi yang disebabkan oleh coronavirus jenis baru, yakni: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), merupakan salah satu permasalahan kesehatan global.^{1,2} *World Health Organisation* (WHO) memberi nama atau identitas penyakit yang disebabkan SARS-CoV-2 sebagai *coronavirus disease 2019* atau yang dikenal juga dengan istilah COVID-19. Proses transmisi antarmanusia yang cukup tinggi menyebabkan virus ini dengan cepat menyebar ke berbagai negara, termasuk Indonesia, dari yang pada mulanya menjadi wabah di Wuhan, Provinsi Hubei, China.^{1,3} Sampai saat ini, penularan SARS-CoV-2 diyakini melalui *droplets* yang dikeluarkan ketika seseorang yang terinfeksi bersin atau batuk dan kontak. *Droplets* tersebut kemudian dapat terhirup secara langsung melalui saluran pernapasan atau masuk ke saluran napas melalui tangan yang terpapar virus karena menyentuh permukaan benda yang terdapat virus.^{3,4} Diperkirakan satu orang dapat menyebarkan virus kepada dua sampai tiga orang yang berarti SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan infeksi coronavirus yang lain, yakni: *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV).³ Selain itu, penting untuk diketahui bahwa seseorang yang sudah terpapar dengan coronavirus dapat tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap dapat menularkan kepada orang lain.⁵ Setiap individu, termasuk yang merasa sehat, perlu semaksimal mungkin untuk menghindari pertemuan secara fisik, khususnya dalam skala besar, sebagai salah satu strategi memutus mata rantai penularan. Sampai dengan tanggal 28 Maret 2020, jumlah kasus positif COVID-19 di Indonesia adalah 1.155 pasien dan 102 dari antaranya mengalami kematian (*case fatality rate/CFR=8,83%*).⁶ Selama proses menunggu keberadaan vaksin yang efektif dan aman untuk COVID-19,⁶ berbagai upaya preventif

perlu dilakukan untuk menekan penyebaran antara lain dengan menerapkan menjaga jarak aman antara satu orang dengan yang lain (*physical distancing*) dan isolasi diri maupun isolasi wilayah.^{2,8}

Selain pencegahan, pemberian terapi pada mereka yang sudah dinyatakan positif terjangkit COVID-19 juga perlu diupayakan seoptimal mungkin dengan tujuan menekan angka CFR. Sampai saat ini, belum terdapat satu jenis obat yang telah mendapat izin edar untuk indikasi COVID-19. Oleh karena itu, berbagai jenis obat digunakan sebagai upaya untuk menyelamatkan nyawa pasien, khususnya mereka dengan tingkat keparahan tinggi. Dengan mempertimbangkan adanya kesamaan struktur gen dengan dua jenis coronavirus yang lain, yakni: *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-1) yang mewabah pada tahun 2003 dan MERS-CoV sebesar 79% dan 50% secara berturut-turut,⁹ maka terapi obat yang terbukti efektif atau menjanjikan digunakan untuk terapi infeksi SARS-CoV-1 dan MERS-CoV, saat ini, juga dieksplorasi efektivitasnya untuk terapi SARS-CoV-2. Artikel ini bertujuan untuk 1) memaparkan tata laksana pengobatan dan 2) mendaftar serta menjelaskan alternatif obat yang dapat digunakan untuk SARS-CoV-2. Sebagai catatan yang penting untuk digarisbawahi, dengan mempertimbangkan cepatnya tambahan informasi terkait terapi COVID-19, sangat dimungkinkan bahwa terdapat perubahan informasi dari apa yang disampaikan dalam artikel ini. Oleh sebab itu, pembaca diharapkan terus memperbaharui perkembangan terapi, yakni dengan cara membaca panduan terapi, khususnya yang disediakan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, dan hasil penelitian (*original article*) terbaru. Informasi terkait pilihan terapi yang dapat digunakan untuk COVID-19 penting untuk diketahui pada situasi terjadinya pandemi sebagai antisipasi jika suatu titik, obat yang disarankan dalam

pedoman terapi tidak tersedia di lapangan.

Metode

Metode penulisan artikel ini adalah kajian naratif (*narrative review*). Database utama pada proses penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini adalah PubMed dengan kata kunci ((“corona virus”) OR (“covid-19”) OR (“SARS-CoV-2”)) AND ((“treatment”) OR (“therapy”)). Semua artikel terpublikasi sampai tanggal 24 Maret 2020 berpotensi untuk dilibatkan dalam kajian literatur ini. Penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi juga dilakukan sebagai upaya untuk memperkaya kajian ini. Penting untuk disampaikan bahwa kami mengupayakan untuk mendapatkan bukti penelitian dengan kualitas yang baik untuk mendukung kajian pustaka ini, yakni penelitian yang menggunakan desain acak terkontrol (*randomised control trials*; RCTs) untuk membuktikan efektivitas dan keamanan terapi. Namun demikian, keberadaan bukti penelitian berkualitas mungkin tidak selalu tersedia dalam literatur terpublikasi pada saat kondisi pandemi yang relatif baru terjadi. Oleh sebab itu, bukti penelitian klinis dengan berbagai desain dan juga penelitian nonklinis (baik pada hewan coba maupun *in-vitro*) diikutsertakan dalam kajian pustaka ini. Selain itu, berita terkait *update* terapi yang terdapat pada surat kabar tercetak maupun *online*, deskripsi penelitian yang didaftarkan pada lembaga pendaftaran uji klinis (*clinical trial registry*), dan abstrak yang tertulis dalam bahasa Inggris dari laporan penelitian berbagai negara juga digunakan sebagai acuan untuk memperkaya cakupan kajian pustaka ini.

Pedoman Tata Laksana Pengobatan Pasien dengan COVID-19

Pasien dengan COVID-19 memiliki beberapa gejala ringan yang menyerupai gejala flu

seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, produksi sputum, dan *malaise*.^{10,11} Namun demikian, peradangan pada parenkim paru-paru akibat adanya infeksi patogen, atau dalam istilah medis dikenal sebagai pneumonia, dengan berbagai tingkat keparahan (ringan sampai berat), juga merupakan manifestasi klinis yang banyak dijumpai pada kasus infeksi COVID-19.¹² Pada beberapa pasien, perburukan kondisi dapat terjadi dengan manifestasi klinis *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kegagalan pernapasan, dan kegagalan fungsi berbagai macam organ (*multiple organ dysfunction*).^{12,13} Walaupun jarang, keluhan pada sistem pencernaan seperti diare dan mual juga dapat terjadi pada pasien dengan COVID-19.¹⁴ Perburukan kondisi lebih cepat terjadi pada kelompok geriatrik, khususnya mereka yang berusia ≥ 65 tahun dan memiliki komorbid penyakit menahun seperti diabetes melitus (DM) dan /atau hipertensi.¹⁵ Selain kelompok geriatrik, pasien anak-anak, khususnya bayi yang baru lahir (*neonates*), juga perlu mendapat perhatian dengan mempertimbangkan bahwa sistem kekebalan tubuh yang belum terbentuk sempurna.^{15,16} Sampai saat ini, diperkirakan 80% kasus positif COVID-19 merupakan kasus infeksi yang relatif ringan atau bahkan tidak menunjukkan gejala sama sekali, 15% adalah kasus infeksi parah yang membutuhkan terapi oksigen dan 5% lainnya adalah kasus kritis yang membutuhkan ventilator.¹⁵

Pada bulan Maret 2020, WHO mengeluarkan pedoman tata laksana pengobatan untuk pasien dengan COVID-19.¹⁸ Pada kasus ringan, yang didefinisikan sebagai “pasien dengan infeksi saluran napas bagian atas tanpa komplikasi dengan gejala yang tidak spesifik, antara lain: demam, lemas, batuk (baik dengan maupun tanpa gejala), kehilangan nafsu makan, *malaise*, nyeri otot, sakit tenggorokan, sesak napas, hidung tersumbat, atau sakit kepala; dan kemungkinan disertai gejala yang jarang terjadi seperti diare, mual, atau muntah”;

berikut merupakan tata laksana terapinya: (1) Terapi simptomatis, seperti: antipiretik untuk demam; (2) Edukasi pasien terkait perburukan gejala yang membutuhkan penanganan medis lebih lanjut; dan (3) Umumnya, pasien dengan tingkat keparahan ringan, tidak membutuhkan perawatan di rumah sakit. Perlu ditekankan bahwa pasien perlu melakukan isolasi diri sebagai upaya untuk meminimalkan sebaran virus. Tempat untuk melakukan isolasi sangat ditentukan oleh ketersediaan sumber daya setempat maupun negara. Walaupun dapat dilakukan di rumah, isolasi di rumah sakit perlu diupayakan pada *setting* dengan risiko terjadinya penularan secara sporadis.

Catatan diberikan untuk kelompok pasien geriatrik dan pasien dengan gangguan sistem kekebalan tubuh karena kedua kelompok tersebut dapat memiliki gejala *atypical*. Pada kondisi pandemik seperti saat ini, apoteker komunitas perlu segera merujuk pasien dengan gejala menyerupai ISPA, khususnya kelompok geriatrik dan pediatrik, ke dokter untuk mendapat pemeriksaan lebih lanjut terkait kemungkinan pemeriksaan COVID-19. Selain kedua kelompok tersebut, penanganan pasien dalam kondisi hamil perlu mendapat perhatian khusus karena beberapa gejala COVID-19 dapat serupa dengan gejala yang terjadi sebagai respon terhadap adaptasi fisiologis kondisi hamil: sesak napas, demam, dan gejala pada saluran cerna seperti mual.¹⁸

Pasien dewasa dengan tingkat keparahan tinggi sebagai akibat pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, maupun syok sepsis membutuhkan perawatan di rumah sakit. Detail definisi untuk setiap manifestasi klinis, baik untuk dewasa maupun anak-anak, dapat dilihat pada pedoman terapi WHO.¹⁸ Berikut adalah beberapa langkah tata laksana pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan tinggi:¹⁸

Terapi oksigen

Terapi oksigen diperlukan terutama pada pasien-pasien yang mengalami *severe acute*

respiratory infection (SARI) dan *distress* napas, hipoksemia, sentral sianosis, syok, koma atau konvulsi. Berikut adalah teknis pemberian terapi oksigen pada pasien dengan COVID-19: (a) Dewasa: berikan oksigen 5L/menit selama proses resusitasi hingga mencapai target $SpO_2 \geq 93\%$ atau gunakan *face mask* dengan *reservoir bag* 10–15 L/menit pada pasien kritis. Ketika pasien sudah stabil, target SpO_2 adalah $>90\%$ pada pasien yang tidak hamil dan $\geq 92-95\%$ pada pasien hamil; (b) Anak-anak: berikan oksigen melalui *nasal prongs* atau *nasal cannula* dengan target $SpO_2 \geq 94\%$ selama proses resusitasi. Target SpO_2 pada pasien anak yang stabil adalah $\geq 90\%$; (c) Pantau kondisi pasien dengan COVID-19 secara ketat dan lakukan identifikasi gejala perburukan kondisi seperti terjadinya gagal napas dan sepsis. Berikan tindakan secepatnya untuk menyelamatkan nyawa pasien; (d) Perhatikan kondisi penyerta pasien, dan terapi COVID-19 tetap perlu memperhatikan kondisi penyerta tersebut.

Terapi infeksi penyerta

Terapi antibiotik empirik perlu diberikan segera untuk mengatasi patogen yang diduga menyebabkan SARI dan sepsis. Dengan mempertimbangkan bahwa: 1) pneumonia dengan berbagai tingkat keparahan merupakan manifestasi klinis yang sering menyebabkan kebutuhan perawatan di rumah sakit, dan 2) tidak semua rumah sakit memiliki pedoman tata laksana terapi pneumonia, maka dalam kajian pustaka ini turut disampaikan pilihan mengenai antibiotik yang direkomendasikan pada pedoman tata laksana pneumonia terbaru dari *American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America* (ATS-IDSA; Tabel 1).¹⁹

Pada kasus sepsis, antibiotik harus diberikan dalam satu jam pertama sejak proses awal identifikasi sepsis.^{20,21} Pemilihan antibiotik empirik harus mempertimbangkan diagnosis klinis, epidemiologi penyakit, data kepekaan

Tabel 1 Pilihan Antibiotika untuk Terapi Pneumonia Komunitas Berdasarkan ATS/IDSA 2019¹⁹

Tempat Perawatan	Standar Regimen	Dosis	Memiliki Riwayat Terinfeksi MRSA Sebelumnya	Memiliki Riwayat Terinfeksi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Sebelumnya	Riwayat Dirawat di Rumah Sakit dan Memperoleh Antibiotik Secara Parenteral dan Ada Risiko Infeksi MRSA	Riwayat Dirawat di Rumah Sakit dan Memperoleh Antibiotik Secara Parenteral dan Ada Risiko Infeksi <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Rawat Jalan						
Tanpa komorbid atau faktor risiko MRSA atau <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Amoksisilin, atau Doksisisiklin, atau Makrolida (bila resistensi <i>pneumococcal</i> lokal <25%)	Amoksisilin 3x1 gram Doksisisiklin 2x100 mg Azithromisin 500 mg/hari pertama dilanjutkan 250 mg Klaritromisin 2x500 mg	-	-	-	-
Dengan komorbid [‡]	1. Terapi kombinasi: amoksisilin/klavulanat atau sefalosporin DAN makrolida atau doksisisiklin ATAU 2. Monoterapi dengan fluorokuinolon respiratori	Amoksisilin/klavulanat 3x 500 mg/125 mg, 2x 875 mg/125 mg, 2x 2000 mg/125 mg Sefodoksim 2x200 mg Sefuroksim 2x500 mg Azithromisin 500 mg hari pertama dilanjutkan 250 mg Klaritromisin 2x500 mg Doksisisiklin 2x100 mg Levofloksasin 1x750 mg Moksifloksasin 1x400 mg Gemifloksasin 1x320 mg	-	-	-	-
Rawat Inap						
<i>Non severe pneumonia</i>	Beta laktam+makrolida ATAU Florokuinolon respiratori	Ampisilin/sulbaktam 1,5-3 gram setiap 6 jam Sefotaksim 3x 1-2 gram Seftriakson 1-2 gram/hari Seftarolin 2x600 mg	Tambahkan antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap MRSA [§] dan lakukan kultur/nasal PCR sebagai dasar deeskalasi atau melanjutkan terapi	Tambahkan antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [#] dan lakukan kultur sebagai dasar deeskalasi atau melanjutkan terapi	Pemberian antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hanya ketika hasil kultur menunjukkan positif	Pemberian antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hanya ketika hasil kultur menunjukkan positif
<i>Severe pneumonia</i>	Beta laktam + makrolida ATAU Beta laktam + Florokuinolon respiratori	Azithromisin 1x500 mg Klaritromisin 2x500 mg Levofloksasin 1x750 mg Moksifloksasin 1x400 mg	Tambahkan antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap MRSA [§] dan lakukan kultur/nasal PCR sebagai dasar deeskalasi atau melanjutkan terapi	Tambahkan antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [#] dan lakukan kultur sebagai dasar deeskalasi atau melanjutkan terapi	Tambahkan antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap MRSA [§] dan lakukan kultur/nasal PCR sebagai dasar deeskalasi atau melanjutkan terapi	Tambahkan antibiotik yang memiliki aktivitas terhadap <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [#] dan lakukan kultur sebagai dasar deeskalasi atau melanjutkan terapi

Keterangan:

MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; *Faktor risiko termasuk riwayat terinfeksi MRSA atau *Pseudomonas aeruginosa* sebelumnya, riwayat masuk rumah sakit dan memperoleh terapi antibiotik parenteral setidaknya dalam 90 hari terakhir; †Gagal jantung kronis, gangguan hati, paru-paru dan ginjal, diabetes melitus, alkoholisme, keganasan, atau asplenia, §Vankomisin (15 mg/kg setiap 12 jam disesuaikan dengan kadar) atau linezolid (600 mg setiap 12 jam); #Piperasilin/tazobaktam (4,5 gram setiap 6 jam), sefepim (2 gram setiap 8 jam), seftazidim (2 gram setiap 8 jam), imipenem (500 mg setiap 6 jam), meropenem (1 gram setiap 8 jam), atau aztreonam (2 gram setiap 8 jam), tidak memiliki aktivitas terhadap *extended-spectrum beta lactamase* yang diproduksi oleh *Enterobacteriaceae*

kuman lokal rumah sakit, dan panduan terapi nasional.

Terapi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS)

Detail teknis tindakan medis, termasuk tentang pengaturan ventilator dan pemasangan intubasi untuk menyelamatkan nyawa pasien, harus dilakukan oleh tenaga terlatih sesuai dengan pedoman terapi WHO.¹⁸ Terapi cairan yang disarankan untuk pasien tanpa hipoperfusi jaringan adalah pendekatan terapi cairan konservatif sesuai dengan protokol masing-masing rumah sakit.

Terapi kondisi kritis, khususnya syok sepsis Terapi standar yang perlu segera diberikan dalam waktu satu jam setelah diagnosis ditegakkan, termasuk pemberian antibiotik, terapi cairan, dan penggunaan vasopresor untuk mengatasi kondisi hipotensi dilakukan sesuai dengan pedoman tata laksana terapi untuk dewasa²⁰ dan anak.²¹

Penggunaan kortikosteroid sebagai terapi penunjang

Penggunaan kortikosteroid sistemik secara rutin tidak direkomendasikan pada pasien dengan pneumonia yang disebabkan oleh virus, kecuali terdapat indikasi lain.

Monitoring Kondisi Pasien Secara Ketat dan Berkesinambungan

Di Indonesia, sampai dengan tulisan ini dibuat, terdapat 2 (dua) pedoman terapi untuk pasien dengan COVID-19, yakni pedoman yang dikeluarkan Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia edisi Maret 2020²² dan pedoman terapi oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI).²³ Pada prinsipnya, tata laksana pasien COVID-19 yang dijelaskan dalam kedua pedoman terapi di Indonesia tersebut serupa dengan yang

dinyatakan WHO dengan modifikasi sesuai kearifan dan ketersediaan sumber daya di Indonesia. Pedoman terapi yang dikeluarkan oleh Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit menyatakan secara jelas peran serta tanggung jawab seluruh pemangku kepentingan dalam penanganan wabah COVID-19 mulai dari pusat kesehatan masyarakat (puskesmas), fasilitas pelayanan kesehatan lain (rumah sakit dan klinik), rumah sakit rujukan, Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota, Dinas Kesehatan Provinsi, Kementerian Kesehatan Pusat.²² Dalam pedoman tersebut, dianjurkan agar pasien dalam pengawasan (PDP), yang definisinya dapat dilihat pada Tabel 2, dengan gejala sedang atau gejala ringan yang tidak memiliki fasilitas karantina rumah yang memadai perlu mendapatkan karantina dan tata laksana di fasilitas khusus atau rumah sakit darurat COVID-19.²² Selain itu, orang dalam pemantauan (ODP; Tabel 2) yang berusia di atas 60 tahun dengan penyakit penyerta terkontrol juga perlu mendapatkan tata laksana sesuai kondisi di fasilitas khusus atau rumah sakit darurat COVID-19.²² PDP dengan tingkat keparahan berat perlu untuk mendapatkan tata laksana di rumah sakit rujukan. Terkait dengan tata laksana infeksi penyerta, yakni pneumonia, PDPI juga merujuk pedoman terapi ATS-IDSA terbaru sebagaimana juga dipaparkan pada kajian pustaka kami.²³ Baik WHO maupun pedoman di Indonesia, sampai tulisan ini dibuat, belum merekomendasikan secara spesifik obat untuk virus SARS-CoV-2.^{18,22,23} Namun demikian, terdapat beberapa negara yang memasukkan obat yang diduga efektif untuk SARS-CoV-2 sebagai bagian dari tata laksana terapi pasien dengan COVID-19 (Tabel 3).²⁴⁻²⁶

Pilihan Obat yang Potensial Bermanfaat untuk SARS-CoV-2

Klorokuin/Hidroksiklorokuin
Klorokuin (*N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,*

Tabel 2 Kriteria Pasien dengan Pengawasan²²

	PDP*				ODP**		
	Kriteria 1	Kriteria 2	Kriteria 3	Kriteria 4	Kriteria 1	Kriteria 2	Kriteria 3
Demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam	Ya	Ya			Ya		
ISPA; gejala/tanda, antara lain: batuk/pilek/sakit tenggorokan/sesak napas/pneumonia ringan hingga berat	Ya		Ya				
Tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan	Ya			Ya	Ya	Ya	
Memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di luar negeri atau area di Indonesia ^a yang melaporkan tranmisi dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala	Ya				Ya	Ya	
Riwayat kontak dengan kasus pasien <i>confirm</i> ^b COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala		Ya	Ya				Ya
ISPA berat atau pneumonia berat ^c hingga berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit				Ya			
Gejala gangguan sistem pernapasan seperti pilek/sakit tenggorokan/batuk						Ya	Ya

Keterangan:

PDP=Pasien Dalam Pengawasan; ODP=Orang Dalam Pemantauan; *Seseorang diklasifikasikan sebagai PDP jika memenuhi salah satu dari kriteria berikut; **Seseorang diklasifikasikan sebagai ODP jika memenuhi salah satu dari kriteria berikut; ^aSitus <http://infeksiemerging.kemkes.go.id> dapat digunakan untuk mengidentifikasi negara dan area di Indonesia dengan tranmisi COVID-19; ^bKasus *confirm* didefinisikan sebagai seseorang terinfeksi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan laboratorium positif; ^cKriteria pasien dengan ISPA atau pneumonia berat: **pasien remaja atau dewasa:** demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas $>30\text{x}/\text{menit}$, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO_2) $<90\%$ pada udara kamar; **pasien anak:** batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: -sianosis sentral atau $\text{SpO}_2 <90\%$; -*distress* pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); -tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang; -tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea: <2 bulan, $\geq 60\text{x}/\text{menit}$; 2–11 bulan, $\geq 50\text{x}/\text{menit}$; 1–5 tahun, $\geq 40\text{x}/\text{menit}$; >5 tahun, $\geq 30\text{x}/\text{menit}$

NI-diethyl-1,4-pentanediamine), baik dalam bentuk garam fosfat maupun sulfat, telah sejak lama digunakan sebagai antimalaria. Obat tersebut merupakan bentuk *amine acidotropic* dari *quinine* yang pertama kali diproduksi pada tahun 1934 oleh Bayer di Jerman.²⁷ Namun dalam kurun waktu beberapa tahun terakhir, klorokuin sudah sangat jarang digunakan.

Hal ini disebabkan perkembangan resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin yang telah meluas; selain itu, klorokuin yang digunakan secara tidak tepat, khususnya dosis berlebihan, dapat menyebabkan keracunan akut dan bahkan kematian.²⁷

Kemudian pada tahun 1946, diperkenalkan hidroksiklorokuin yang merupakan derivatif

Tabel 3 Pilihan Jenis Obat untuk Pasien Positif COVID-19 pada Beberapa Negara

China ²⁴	Malaysia ²⁵	Iran ^{26,*}
Pilihan antivirus berikut dapat digunakan: ^a Interferon- α Lopinavir/ritonavir Ribavirin Klorokuin fosfat Arbidol	Pasien tanpa pneumonia tetapi menunjukkan gejala sakit: hidrosiklorokuin atau klorokuin Pasien dengan pneumonia yang menunjukkan gejala: hidrosiklorokuin dan apabila menunjukkan <i>warning signs</i> ^b : tambahkan lopinavir/ritonavir Pasien dengan pneumonia yang menunjukkan gejala dan membutuhkan terapi oksigen: hidrosiklorokuin dan lopinavir/ritonavir Pasien kritis: hidrosiklorokuin dan lopinavir/ritonavir dan ribavirin atau interferon beta	Pneumonia sedang sampai berat: oseltamivir + hidrosiklorokuin + lopinavir/ritonavir Pneumonia ringan dengan faktor risiko ^c : oseltamivir + hidrosiklorokuin

Keterangan:

^aCatatan diberikan: Pemilihan antivirus harus memperhatikan kondisi pasien dan profil reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD), kontraindikasi, serta interaksi obat dengan terapi yang digunakan atau diberikan pasien. Tidak direkomendasikan untuk menggunakan tiga atau lebih antivirus pada saat yang bersamaan. Antivirus harus dihentikan penggunaannya apabila ROTD tidak dapat ditoleransi pasien; ^b*Warning signs*=demam, penurunan ALC, peningkatan CRP, takikardi; ^cFaktor risiko: riwayat penggunaan obat untuk indikasi *immunodeficiency* atau *immunosuppressive*; riwayat sakit kronis antara lain: diabetes, gangguan fungsi ginjal, jantung, pernapasan, gangguan regulasi tekanan darah dan metabolik; *Pedoman terapi pada anak-anak

klorokuin—yakni dengan menambahkan gugus hidroksil pada klorokuin. Berdasarkan data pada hewan, ditemukan bahwa toksisitas hidrosiklorokuin lebih rendah dibandingkan dengan klorokuin (~40%).²⁷ Sampai saat ini, hidrosiklorokuin masih banyak digunakan untuk terapi penyakit autoimun, seperti *systemic lupus erythematosus* dan *rheumatoid arthritis*.²⁷ Di tengah wabah *novel coronavirus* (SARS-CoV-2), klorokuin kembali mendapat perhatian karena beberapa publikasi terbaru menunjukkan potensi manfaat klorokuin untuk terapi COVID-19.^{27–29}

Mekanisme kerja klorokuin secara molekuler belum dapat dipahami dengan jelas. Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, klorokuin dan hidrosiklorokuin diduga dapat menghambat coronavirus dengan melalui serangkaian mekanisme. Pertama, baik klorokuin maupun hidrosiklorokuin dapat mengubah pH pada permukaan membran sel sehingga dapat menghambat bersatunya (*fusion*) virus tersebut dengan membran sel,

dan imunomodulasi pelepasan sitokin.^{28–31} Kedua, klorokuin dapat menghambat *quinone reductase 2* yang memiliki peran penting dalam pembentukan asam *sialic*; asam tersebut ditemukan pada protein sel transmembran yang merupakan komponen penting ikatan virus dan reseptor.²⁷ Ketiga, klorokuin dapat menghambat proses glikosilasi protein virus dan sekaligus juga dapat memengaruhi proses glikosilasi reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang diduga merupakan mediator masuknya virus.^{28–31}

Wang *et al.* (2020) melakukan uji *in-vitro* terhadap beberapa obat untuk melawan SARS-CoV-2, termasuk klorokuin. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa klorokuin berfungsi pada tahap *entry* maupun *post-entry* infeksi SARS-CoV-2 pada sel Vero E6.²⁸ Aktivitas antivirus klorokuin—yang ditunjukkan dengan 50% *maximal effective concentration* (EC₅₀)—untuk melawan SARS-CoV-2 pada sel Vero E6 cells adalah sebesar 1,13 μ M. Selain EC₅₀, penelitian tersebut juga

melaporkan nilai beberapa parameter antara lain: *cytotoxic concentration* 50% (CC_{50}) ≥ 100 Mm; *selectivity index* (SI)=88,50; dan $EC_{90}=6,90 \mu\text{M}$.²⁸ EC_{50} merupakan suatu parameter yang digunakan untuk mengamati potensi suatu obat untuk indikasi tertentu, dalam hal ini adalah konsentrasi obat yang dapat menghasilkan 50% hambatan replikasi virus.³² Pada umumnya, selain melaporkan nilai EC_{50} , suatu penelitian *in-vitro* juga akan melaporkan nilai *inhibitory concentration* 50% (IC_{50}), nilai *cytotoxic concentration* 50% (CC_{50}), dan nilai *selectivity index* (SI). Nilai IC_{50} mengindikasikan besar konsentrasi suatu obat, dalam hal ini adalah antivirus, yang dibutuhkan untuk mengurangi sebanyak 50% dari jumlah sel yang terinfeksi virus. Sebaliknya, nilai CC_{50} menggambarkan besar konsentrasi obat yang telah terbukti dapat “membunuh” atau “menghancurkan” setengah dari sel yang tidak terinfeksi.³² Terakhir, nilai SI menggambarkan rasio antara nilai aktivitas antivirus (*AVA value*) terhadap nilai sitotoksitas (*TOX value*) suatu obat. Nilai SI yang lebih tinggi, secara teori, mengindikasikan penggunaan suatu obat semakin efektif dan aman untuk suatu infeksi virus tertentu.³² Nilai EC_{90} klorokuin yang dibutuhkan untuk SARS-CoV-2 diperkirakan dapat dicapai dengan pemberian klorokuin 500 mg sebagaimana diberikan untuk pasien dengan *rheumatoid arthritis*.³³

Penelitian selanjutnya oleh Liu *et al.* (2020) membandingkan aktivitas antivirus klorokuin versus hidroksiklorokuin terhadap SARS-CoV-2. Kurva dosis-respons kedua obat tersebut ditentukan dengan menggunakan empat *multiplicities of infection* (MOIs) yang berbeda (0,01; 0,02; 0,2 dan 0,8); EC_{50} klorokuin (2,71; 3,81; 7,14; dan 7,36 μM) lebih rendah dibandingkan hidroksiklorokuin (4,51; 4,06; 17,31; dan 12,96 μM). Data ini menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin tampaknya memiliki aktivitas anti- SARS-CoV-2 yang lebih rendah dibandingkan dengan klorokuin.³⁴ Namun,

penelitian Yao *et al.* (2020) menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin ($EC_{50}=0,72 \mu\text{M}$) terlihat lebih poten dibandingkan klorokuin ($EC_{50}=5,47 \mu\text{M}$).²⁹ Penyebab dari perbedaan hasil antara kedua penelitian tersebut tidak diketahui secara pasti. Terlepas dari perbedaan hasil yang ditemukan pada kedua penelitian tersebut, secara *in-vitro*, klorokuin maupun hidroksiklorokuin memiliki aktivitas anti-SARS-CoV-2 yang baik.

Menindaklanjuti hasil penelitian *in-vitro* yang terlihat menjanjikan ini, setidaknya sebanyak 15 studi klinis telah dilakukan di lebih dari 10 rumah sakit di China. Laporan Gao *et al.* (2020) menyatakan bahwa sampai saat ini, hasil yang diperoleh dari lebih dari 100 pasien menunjukkan bahwa klorokuin terlihat superior dibandingkan dengan terapi kontrol dalam hal menurunkan eksaserbasi pneumonia, durasi gejala, dan penundaan klirens virus, serta tidak menunjukkan efek samping yang berbahaya.³⁵ Akan tetapi, pernyataan ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena tidak disertai data pendukung yang lebih detail. Lebih lanjut, suatu penelitian berskala kecil dengan desain nonrandom yang dilakukan Gautret *et al.* (2020) di Perancis (n=36) menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan hidroksiklorokuin mengalami penurunan jumlah virus (*viral load*) yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol (pemeriksaan PCR negatif pada hari ke-6: 70% versus 12,5%, secara berurutan; $p=0,001$).³⁶ Selain itu, penambahan azithromisin dapat meningkatkan eliminasi virus dibandingkan pemberian hidroksiklorokuin tunggal atau kontrol (pemeriksaan PCR negatif pada hari ke-6: 100% versus 57,1% versus 12,5%, secara berurutan; $p<0,001$).³⁶ Namun, penelitian yang dilakukan di China (Chen *et al.*, 2020) pada 6–25 Februari 2020—melibatkan 30 pasien COVID-19 yang dirandomisasi untuk mendapatkan hidroksiklorokuin versus terapi konvensional—tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terkait eliminasi

virus (*throat swab* negatif pada hari ke-7: 86,7% versus 93,3%, secara berurutan; $p > 0,05$) (berdasarkan abstrak; artikel dalam bahasa China).³⁷

Klorokuin maupun hidroksiklorokuin per oral dilaporkan memiliki absorpsi yang sangat baik pada manusia.²⁷ Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa kedua obat tersebut memiliki pola distribusi yang mirip; konsentrasi yang tinggi dijumpai di hati, limpa, ginjal dan paru-paru—dapat mencapai 200–700 kali lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi di dalam plasma.³⁸ Konsensus para ahli di China merekomendasikan dosis klorokuin yang digunakan adalah 500 mg dua kali sehari selama 10 hari pada pasien dewasa dengan COVID-19 pneumonia ringan, sedang maupun berat.^{39,40} Dosis hidroksiklorokuin yang digunakan dalam penelitian Gautret *et al.* (2020) adalah 200 mg 3 kali per hari selama 10 hari,³⁶ dan pada penelitian Chen *et al.* (2020) digunakan dosis 400 mg per hari selama 5 hari.³⁷ Data terdahulu menunjukkan bahwa dosis normal hidroksiklorokuin sulfat (6–6,5 mg/kg per hari) dapat menghasilkan konsentrasi serum 1,4–1,5 μM pada manusia,⁴¹ sehingga dalam rentang dosis yang aman, kemungkinan konsentrasi hidroksiklorokuin yang diharapkan untuk menghambat infeksi COVID-19 dapat dicapai (berdasarkan data *in-vitro*³⁴). Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan dosis optimal klorokuin dan hidroksiklorokuin untuk terapi COVID-19.

Meskipun klorokuin dan hidroksiklorokuin menunjukkan efektivitas yang menjanjikan untuk terapi COVID-19, terutama berdasarkan uji *in-vitro*, bukti klinis yang ada masih sangat terbatas. Dari sisi keamanan, bukti yang ada menunjukkan bahwa klorokuin dan hidroksiklorokuin memiliki profil keamanan yang cukup baik. Namun demikian, perlu diketahui bahwa klorokuin memiliki rentang yang relatif sempit antara dosis terapeutik dan toksik; toksisitas klorokuin dilaporkan

terkait dengan gangguan kardiovaskular yang membahayakan jiwa.²⁷ Oleh karenanya, penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin harus sesuai pedoman dan perlu pemantauan kondisi pasien yang ketat. Mempertimbangkan aspek keselamatan pasien, maka pengobatan sendiri tanpa resep tidak direkomendasikan. Hasil penelitian klinis dengan desain yang lebih baik masih ditunggu dan diperlukan untuk memastikan efektivitas (termasuk dosis optimal) dan keamanannya sebagai terapi COVID-19.

Arbidol

Arbidol merupakan salah satu antivirus dengan spektrum luas yang banyak digunakan khususnya di Rusia dan China untuk indikasi anti-influenza dan stimulasi imunitas (*immune stimulating effect*).⁴² Cakupan antivirus arbidol meliputi: virus influenza, *respiratory syncytial virus*, parainfluenza virus, *rhinovirus* 14, hepatitis B dan C, virus *coxsackie*. Arbidol bekerja dengan cara menghambat masuknya virus pada sel target, memblok ikatan antara virus dengan membran sel, dan menghambat proses replikasi virus.^{42–44}

Bukti penelitian mengenai penggunaan arbidol untuk terapi infeksi COVID-19 masih terbatas. Hasil dari suatu penelitian *in-vitro* menunjukkan bahwa konsentrasi arbidol yang dibutuhkan untuk menghambat SARS-CoV-2 adalah 10–30 μM .⁴⁵ Terdapat dua penelitian klinis terkait penggunaan arbidol yang dikombinasikan dengan antivirus lain untuk pasien dengan COVID-19. Penelitian Deng *et al.* (2020) yang melibatkan sebanyak 33 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa kombinasi arbidol dengan lopinavir/ritonavir memberikan hasil yang lebih baik apabila dibandingkan lopinavir/ritonavir saja dalam hal konversi negatif deteksi virus corona (pada hari ke-7 dan 14), dan menunjukkan perbaikan kondisi pada hasil CT scan dada.⁴⁶ Persentase pasien dengan konversi negatif pada grup kombinasi arbidol-lopinavir/ritonavir apabila

dibandingkan dengan lopinavir/ritonavir pada hari ke-7 dan 14 secara berturut-turut adalah 75% versus 35% dan 94% versus 52,9% ($p < 0,05$). Persentase pasien dengan perbaikan hasil CT scan paru pada kelompok kombinasi dan monoterapi adalah 69% versus 29% ($p < 0,05$).⁴⁶ Hasil penelitian lain oleh Wang *et al.* (2020) yang melibatkan empat kasus pasien COVID-19 di Shanghai, China, juga menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien yang diberi terapi kombinasi arbidol dengan lopinavir/ritonavir.⁴⁷ Sebagai catatan, pada penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2020), pasien juga diberikan terapi antibiotik dan obat tradisional China, serta kondisi awal pasien pada masing-masing kasus sedikit berbeda dengan rentang kasus infeksi ringan sampai berat.⁴⁷ Walaupun arbidol memiliki potensi untuk digunakan dalam terapi COVID-19, namun diperlukan penelitian dengan desain acak terkontrol yang melibatkan jumlah sampel yang lebih besar untuk melihat efektivitas terapi, baik sebagai monoterapi atau kombinasi dengan antivirus yang lain.

Sebagai antivirus yang berpotensi untuk digunakan pada pandemi COVID-19, arbidol terdistribusi dengan cepat dalam jaringan dan organ pada saat 20 menit setelah pemberian secara oral. Besar akumulasi maksimum pada berbagai organ adalah sebagai berikut: di liver (3,1%/g jaringan), kelenjar pituitari (1,7%), ginjal (1,2%), nodus limfatik (1,2%), dan tiroid, kelenjar adrenal, sumsum tulang belakang, paru-paru, plasma, *thymus*, serta limpa (<1%). Sebesar 40% dari total arbidol akan diekskresikan 48 jam dalam bentuk tidak berubah (*unchanged*), terutama di feses (38,9%) dan sedikit di urin (0,12%).^{42,46} Secara umum, arbidol dapat ditoleransi dengan baik pada manusia.⁴² Dosis arbidol yang direkomendasikan sebagai terapi COVID-19 secara oral adalah 200 mg 3 kali sehari dengan durasi terapi tidak lebih dari 10 hari.^{40,46,47}

Ribavirin

Ribavirin merupakan analog nukleosida dengan aktivitas antivirus spektrum luas.⁵⁰⁻⁵² Ribavirin memiliki kemampuan melawan virus dengan mekanisme yang berbeda-beda, dan memiliki mekanisme kerja baik secara langsung dan tidak langsung pada virus. Mekanisme antivirus secara langsung terjadi dengan cara: 1) memengaruhi proses RNA capping yang diperlukan untuk stabilitas RNA dan proses translasi dari virus, dan 2) menghambat polimerase RNA virus. Adapun mekanisme secara tidak langsung terjadi melalui proses: 1) penghambatan *inosine monophosphate (IMP) dehydrogenase* yang dapat menghambat proses replikasi virus dan juga 2) efek imunomodulator dengan mempertahankan respon imun dari *T-helper* tipe 1.⁴⁹⁻⁵¹

Terdapat penelitian *in-vitro* yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2020) untuk mengidentifikasi potensi penggunaan ribavirin untuk mengatasi infeksi SARS-CoV-2.²⁸ Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan nilai EC_{50} , CC_{50} , dan SI ribavirin untuk mengatasi sel kultur terinfeksi SARS-CoV-2 adalah 109,50 μ M, >400 μ M, dan >3,65, secara berturut-turut.²⁸ Dari hasil tersebut, dapat diketahui bahwa konsentrasi yang dibutuhkan untuk melakukan hambatan replikasi virus lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi menghancurkan sel yang tidak terinfeksi. Dengan kata lain, ribavirin adalah kandidat yang baik untuk dieksplorasi efektivitasnya secara klinis.

Sampai saat ini, bukti penelitian klinis terkait penggunaan ribavirin sebagai terapi infeksi COVID-19 masih terbatas. Terdapat beberapa penelitian penggunaan efektivitas dan keamanan kombinasi ribavirin dengan beberapa jenis obat yang lain, antara lain: IFN- α , lopinavir/ritonavir dan IFN- α , yang saat ini masih berjalan.⁵⁴ Dengan demikian, pengalaman penggunaan obat ini pada kasus infeksi coronavirus yang lain diperlukan sebagai data awal kemungkinan menggunakan

obat ini untuk COVID-19. Data penelitian yang ditemukan untuk indikasi SARS-CoV-1 menunjukkan bahwa kombinasi ribavirin dan lopinavir/ritonavir dapat mengurangi risiko terjadinya ARDS dibandingkan penggunaan ribavirin monoterapi (2,4% versus 28,8%, $p < 0,001$).⁵² Dalam sebuah kajian sistematis yang relatif baru dipublikasikan, terdapat bukti penelitian studi kasus dan observasional mengenai penggunaan kombinasi ribavirin dengan IFN- α untuk pasien dengan infeksi MERS-CoV.⁵³

Ribavirin termasuk salah satu terapi yang direkomendasikan untuk infeksi COVID-19 menurut pedoman terapi yang dikeluarkan oleh *National Health Commission* (NHC) pemerintah China. Metode administrasi yang direkomendasikan adalah pemberian infus intravena dengan dosis 500 mg setiap kali pemberian dan diberikan 2–3 kali sehari.⁴⁰ Pemberian tersebut perlu dikombinasikan dengan IFN- α atau lopinavir/ritonavir dengan durasi pemberian tidak lebih dari 10 hari.⁴⁰ Reaksi obat yang tidak dikehendaki dari ribavirin seperti anemia hemolitik, gangguan elektrolit, serta gangguan fungsi hati dan ginjal. Oleh karenanya, diperlukan pemantauan hasil laboratorium terhadap total dan *differential blood cell count*, serum laktat dehidrogenase, elektrolit, *aspartate transaminase*/AST, *alanine transaminase*/ALT, dan bilirubin tiap dua hari sekali.⁵⁵

Favipiravir

Favipiravir, atau yang juga dikenal dengan nama favilavir atau avigan, merupakan suatu antivirus yang dikembangkan oleh *Toyama Chemical* di Jepang untuk berbagai strain virus influenza.^{56,57} Favipiravir merupakan *pro-drug* yang akan dimetabolisme dalam tubuh menjadi zat aktif, yakni: *favipiravir-ribofuranosyl-5'-triphosphate* (favipiravir-RTP).⁵⁶ Pada tahun 2014, favipiravir disetujui penggunaannya di Jepang sebagai terapi *novel* atau *re-emerging* virus influenza dan, pada dasarnya, ditujukan

sebagai persiapan apabila terjadi pandemi influenza.⁵⁷ Saat kajian ini ditulis, favipiravir merupakan obat pertama yang disetujui oleh pemerintah China sebagai terapi COVID-19 di China.⁵⁸ Favipiravir bekerja sebagai penghambat selektif RNA-*dependent* RNA *polymerase* (RdRp), yang merupakan salah satu enzim yang digunakan untuk transkripsi dan replikasi genom RNA virus.^{56,40} Dengan demikian, favipiravir memiliki potensi untuk menghambat replikasi dari berbagai jenis virus RNA, dan dapat dikatakan memiliki potensi sebagai antivirus dengan spektrum luas.⁵⁶

Secara *in-vitro*, favipiravir efektif untuk virus influenza tipe A, B, dan C.⁵⁶ Hasil penelitian *in-vitro* tersebut ditegaskan oleh hasil penelitian pada hewan yang terinfeksi virus influenza yang menunjukkan bahwa favipiravir dapat meningkatkan *survival rate* dan menurunkan jumlah virus (*viral load*). Selain influenza, favipiravir efektif terhadap virus berbagai jenis virus RNA termasuk *arenaviridae*, *bunyaviridae*, *flaviviridae*, *picornaviridae*, *caliciviridae*, *rhabdoviridae*, dan *filoviridae*.⁵⁶ Beberapa penelitian pada hewan coba juga menunjukkan efektivitas favipiravir dalam hal menurunkan jumlah virus atau meningkatkan *survival rate* hewan coba yang diinfeksi oleh virus *west nile*, virus *yellow fever*, virus *chikungunya*, virus rabies, dan sebagainya.⁵⁷ Penelitian *in-vitro* oleh Wang *et al.* (2020) menunjukkan potensi penggunaan favipiravir untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2.²⁸ Nilai EC_{50} , CC_{50} , dan SI favipiravir untuk mengatasi sel kultur yang terinfeksi SARS-CoV-2 adalah 61,88 μ M, >400 μ M, dan >6,46, secara berturut-turut.²⁸

Penelitian klinis nonacak pada manusia menunjukkan bahwa favipiravir juga pernah digunakan sebagai terapi pasien yang terinfeksi ebola, dan disebutkan bahwa favipiravir dapat menurunkan jumlah virus dan meningkatkan *survival* pada pasien dengan viremia rendah atau sedang.^{57,59,60} Saat ini, penelitian klinis

untuk membuktikan efektivitas favipiravir pada pasien COVID-19 sedang berjalan di China.⁶¹ Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Cai *et al.* di Shenzhen, China pada 80 orang pasien positif COVID-19 menunjukkan bahwa favipiravir memiliki profil efektivitas yang superior dan efek samping yang lebih rendah dibandingkan lopinavir/ritonavir.^{61,62} Penelitian tersebut menggunakan desain *open label non randomised control trial*, dengan 35 pasien berada pada kelompok favipiravir dan 45 pasien pada kelompok lopinavir/ritonavir. Dosis favipiravir yang diberikan adalah 1.600 mg dua kali sehari pada hari pertama dilanjutkan 600 mg dua kali sehari pada hari ke-2 sampai ke-14. Dosis lopinavir/ritonavir yang diberikan adalah 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir pada hari ke-1 sampai ke-14. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada karakteristik awal pasien. Pasien pada kelompok favipiravir mengalami klirens virus yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok lopinavir/ritonavir (median empat hari versus 11 hari, secara berurutan; $p < 0,001$). Selain itu, hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada perbaikan hasil CT scan dada (perbaikan CT scan dada pada hari ke-14: 91% versus 62%, secara berurutan; $p < 0,004$). Total kejadian efek samping pada kelompok favipiravir juga lebih rendah dibanding kelompok lopinavir/ritonavir (11% versus 56%, secara berurutan; $p < 0,001$). Di samping limitasi desain penelitiannya, studi pendahuluan ini mengindikasikan bahwa favipiravir memberikan hasil yang lebih baik untuk terapi COVID-19 dalam hal mencegah progresivitas penyakit maupun klirens virus dibandingkan lopinavir/ritonavir.

Selain penelitian tersebut, terdapat penelitian lain yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2020) di tiga rumah sakit di provinsi Hubei, China.⁶³ Sebanyak 240 pasien direkrut sebagai subjek penelitian, dengan 120 pasien berada pada grup favipiravir (116 yang dianalisis)

dan 120 pasien pada grup arbidol (120 yang dianalisis). Rejimen dosis yang digunakan pada penelitian tersebut adalah: 1) favipiravir: 1.600 mg dua kali sehari pada hari pertama dilanjutkan 600 mg dua kali sehari mulai hari kedua sampai terapi dihentikan; arbidol: 200 mg tiga kali sehari sejak hari pertama sampai terapi dihentikan. Pada 116 pasien di grup favipiravir, 98 pasien dikategorikan sebagai pasien dengan tingkat keparahan “*ordinary*” dan 18 sisanya dikategorikan sebagai “*critical*”. Sebanyak 42 pasien dari 116 pasien pada kelompok favipiravir mempunyai hipertensi dan/atau diabetes. Dari 120 pasien di grup arbidol, 111 pasien dikategorikan “*ordinary*” dan 9 pasien dikategorikan “*critical*”; 35 pasien dari 120 pasien ini merupakan pasien hipertensi dan/atau diabetes. Perbaikan klinis setelah tujuh hari penggunaan antivirus pada kedua grup ini tidak berbeda secara signifikan, yaitu: 61% pada grup favipiravir dan 52% pada grup arbidol ($p = 0,14$). Akan tetapi, apabila analisis dilakukan hanya pada grup pasien “*ordinary*”, terdapat perbedaan yang signifikan terkait perbaikan klinis dalam tujuh hari, yaitu: 71% pasien pada grup favipiravir dibandingkan dengan 56% pasien pada grup arbidol ($p = 0,02$). Pada pasien dengan hipertensi dan/atau diabetes, waktu terjadinya penurunan demam dan Sembuhnya batuk pada grup favipiravir lebih pendek dibandingkan grup arbidol ($p < 0,0001$), akan tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada *auxiliary oxygen therapy* atau *non-invasive mechanical ventilation rate*. Peningkatan nilai serum asam urat lebih sering terjadi pada grup favipiravir dibandingkan arbidol (16 kasus versus tiga kasus, secara berurutan; $p = 0,0014$). Chen *et al.* menyimpulkan untuk pasien kategori “*ordinary*”, favipiravir dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan COVID-19. Limitasi utama pada penelitian tersebut adalah ketidakseimbangan proporsi pasien dengan kategori “*critical*” antara dua grup, sehingga hal ini dapat memengaruhi

hasil penelitian. Hal lain yang penting untuk menjadi pertimbangan adalah, saat penulisan kajian ini, penelitian oleh Chen *et al.* tersebut merupakan *draft* hasil penelitian yang masih perlu melalui proses kajian oleh ahli (*peer review*).^{61,63}

Dengan demikian, apabila favipiravir hendak digunakan, dapat dipertimbangkan untuk memberikan dosis 1.600 mg 2 kali sehari di hari pertama dilanjutkan 600 mg 2 kali sehari untuk hari berikutnya. Durasi pemberian favipiravir yang ditemukan dalam penelitian terpublikasi adalah 14 hari, namun keputusan terkait lama penggunaan obat ditentukan oleh dokter sesuai dengan penilaian kondisi klinis masing-masing pasien. Selain itu, penggunaan favipiravir tidak dianjurkan pada wanita hamil karena bersifat teratogenik dan *embryotoxic*.⁵⁶

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir merupakan antivirus yang bekerja dengan cara menghambat protease (*protease inhibitor*) dan digunakan pada pasien-pasien yang terinfeksi *human immunodeficiency virus* selama ini. Lopinavir terbukti memiliki mekanisme menghambat kerja enzim 3CL protease (atau disebut juga dengan 3CLpro atau Mpro) dan *papain-like protease* PLpro yang berperan penting pada proses replikasi coronavirus.⁶⁴ Ritonavir merupakan penghambat sitokrom P-450 yang jika digunakan bersama lopinavir akan menyebabkan peningkatan bioavailabilitas lopinavir.⁶⁵

Hasil penelitian *in-vitro* oleh Chu *et al.* (2004) menunjukkan bahwa penggunaan lopinavir/ritonavir bersama dengan ribavirin menunjukkan efek sinergistik terhadap SARS-CoV-1.⁵² Penelitian tersebut juga menyatakan, penambahan ribavirin akan meningkatkan potensi lopinavir sebanyak empat kali lipat. Selain itu, melalui penelitian tersebut dapat diketahui konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek antivirus terhadap SARS-CoV-1 adalah 4 µg/mL.

Penelitian klinis pada manusia yang terinfeksi coronavirus dapat disebut sebagai salah satu inspirasi penggunaan lopinavir/ritonavir untuk kasus COVID-19. Chu *et al.* (2004) meneliti efek dari lopinavir/ritonavir secara klinis pada 41 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-1.⁵² Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan lopinavir/ritonavir yang dikombinasi dengan ribavirin efektif menurunkan kematian dan kejadian ARDS dibandingkan dengan periode ketika pengobatan dilakukan tanpa menggunakan obat tersebut, yakni 2,4% dibandingkan dengan 28,8%, secara berturut-turut ($p < 0,001$). Pada kasus infeksi coronavirus yang lain, yakni MERS-CoV, ditemukan bahwa kombinasi lopinavir/ritonavir dengan ribavirin sebagai intervensi *post-exposure prophylaxis* pada tenaga kerja yang merawat pasien terpapar MERS-CoV terbukti efektif menurunkan risiko terjadinya infeksi.⁶⁶

Terdapat bukti penelitian terkait dengan penggunaan lopinavir/ritonavir pada kasus COVID-19 di berbagai negara. Pertama, sebuah laporan studi kasus di Korea Selatan yang menunjukkan efektivitas penggunaan lopinavir/ritonavir pada pasien usia 54 tahun. Dosis yang digunakan pada kasus tersebut adalah lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg yang diberikan selama dua kali sehari. Pada akhir terapi, didapatkan bahwa *viral load* β-coronavirus menurun secara bermakna dan hampir tidak ditemukan titer coronavirus pada pasien.⁶⁷ Kedua, sebuah penelitian yang dilakukan di Singapura pada lima pasien yang membutuhkan terapi oksigen.⁶⁸ Hasil yang diperoleh pada terapi penelitian tersebut bervariasi antarpasien. Kebutuhan oksigen pada tiga dari lima pasien yang mendapat lopinavir/ritonavir mengalami penurunan pada hari ke-3 terapi yang mengindikasikan adanya perbaikan pernapasan pasien. Selain itu, tidak ditemukan virus pada hapusan nasofaring pada dua dari lima pasien. Namun di samping hasil positif tersebut, sebanyak

dua dari lima pasien mengalami perburukan kondisi walaupun telah diberikan lopinavir/ritonavir. Satu orang pasien membutuhkan ventilator dan hasil hapusan nasofaring atau selang endotrakeal pada dua pasien tersebut tetap menunjukkan adanya virus. Terlepas dari perbedaan hasil pada kedua penelitian tersebut, perlu dicatat bahwa dosis yang digunakan pada pasien di Singapura tersebut adalah lopinavir 200 mg/ritonavir 100 mg yang diberikan sebanyak dua kali sehari yang mana lebih rendah dari dosis pada laporan kasus di Korea Selatan.^{67,68}

Penelitian ketiga, yang merupakan penelitian dengan desain penelitian terbaik sampai saat ini, berasal dari China. Penelitian dengan desain penelitian acak terkontrol tersebut dilakukan pada sebanyak 199 pasien COVID-19 dengan saturasi oksigen $\leq 94\%$ atau rasio *partial pressure of oxygen* (PaO₂) terhadap *fraction inspired oxygen* (FiO₂) < 300 mmHg.⁶⁹ Dosis yang digunakan pada penelitian tersebut adalah lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dua kali sehari. Secara umum, hasil penelitian tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan terapi standar dalam hal waktu yang dibutuhkan untuk mencapai perbaikan kondisi klinis (HR 1,24; 95%; CI 0,90–1,72). Hasil analisis *modified intention-to-treat analysis* menunjukkan bahwa waktu yang dibutuhkan untuk mencapai perbaikan kondisi pada kelompok yang mendapatkan terapi lopinavir/ritonavir lebih cepat satu hari dibandingkan pada kelompok yang mendapat terapi standar (HR 1,39; 95% CI 1,00–1,91). Perlu didiskusikan dengan klinisi mengenai apakah perbedaan satu hari tersebut dapat dipertimbangkan sebagai angka bermakna secara klinis atau tidak. Parameter kedua yang diamati pada penelitian di China tersebut adalah perbedaan angka kematian. Angka kematian pada hari ke-28 pada kelompok yang mendapatkan lopinavir/ritonavir dan terapi standar adalah: 19,2% versus 25,0%

secara berturut-turut (perbedaan -5.8 ; 95% CI $-17,3-5,7$). Walaupun perbedaan tersebut tidak bermakna secara signifikan, namun angka kematian pada kelompok yang mendapatkan lopinavir/ritonavir tetap lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok terapi standar. Efek samping yang paling banyak terjadi pada pasien dengan lopinavir/ritonavir adalah efek samping pada saluran cerna. Salah satu faktor penyebab lopinavir/ritonavir tidak memberikan efektivitas yang baik pada penelitian di China tersebut adalah penggunaan obat tersebut pada pasien dengan *late infection* dan jumlah virus yang cukup tinggi yang mana pada kondisi tersebut diduga sudah terjadi kerusakan organ (khususnya paru-paru) yang cukup besar. Selain itu, terdapat dugaan bahwa konsentrasi lopinavir/ritonavir dalam tubuh pasien tidak mencapai konsentrasi yang cukup untuk menghambat replikasi virus sebagaimana ditemukan pada penelitian *in-vitro*.⁷⁰

Beberapa pedoman tata laksana di beberapa negara dengan kasus COVID-19 mencantumkan lopinavir/ritonavir sebagai salah satu pilihan terapi.^{24–26} Di Korea Selatan, pasien geriatrik atau pasien yang memiliki penyakit penyerta dengan kondisi infeksi parah perlu diberikan terapi untuk mengatasi replikasi virus dan salah satu pilihannya adalah lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg sebanyak dua kali sehari.⁷¹ Metode administrasi obat ini adalah secara per-oral dan dapat diberikan sampai dengan 10 hari.⁴⁰

Remdesivir

Remdesivir, sebuah antivirus yang dibuat oleh *Gilead Sciences*, memiliki aktivitas terhadap berbagai jenis virus termasuk MERS-CoV dan SARS-CoV-1.^{40,72} Remdesivir merupakan suatu *phosphoramidate prodrug*, yang di dalam tubuh akan termetabolisme menjadi *C-adenosine nucleoside analogue* GS-441524 sebagai metabolit aktifnya.^{73,74} Mekanisme kerja remdesivir terutama terkait dengan

replikasi virus.⁷³ Remdesivir merupakan analog nukleosida adenosine yang akan mengganggu kerja RNA *polymerase* dari virus dan selanjutnya menurunkan kemampuan replikasi virus.⁷³ Disebabkan oleh kemiripan remdesivir dengan adenosine, salah satu nukleotida untuk pembentukan RNA, maka dapat memungkinkan RNA *polymerase* salah mengenali remdesivir sebagai adenosine. Penempatan analog adenosine ini lalu akan mengakhiri proses transkripsi, yang akhirnya menyebabkan virus tidak dapat bereplikasi atau menginfeksi sel yang lain.^{75,76}

Remdesivir merupakan obat yang pada mulanya dikembangkan untuk terapi virus ebola, yang lalu dicobakan juga terhadap coronavirus seperti MERS-CoV dan SARS-CoV-1.⁷⁵ Pada penelitian hewan coba dengan SARS-CoV-1, pemberian remdesivir di saat awal terjadinya infeksi dapat menurunkan jumlah virus pada sel paru tikus, serta dapat memperbaiki tanda-tanda klinis dan fungsi paru.⁷² Hasil penelitian pada hewan coba dengan infeksi MERS-CoV menunjukkan adanya efektivitas remdesivir yang lebih baik dibandingkan kombinasi lopinavir/ritonavir dan IFN- β . Perbaikan fungsi paru, penurunan jumlah virus, dan perbaikan pengamatan patologi paru terjadi pada hewan coba yang mendapatkan terapi remdesivir, baik untuk tujuan profilaksis maupun terapi. Pada hewan coba yang mendapatkan lopinavir/ritonavir yang dikombinasikan dengan IFN- β , terdapat perbaikan namun tidak terjadi pada semua parameter.⁷² Hasil yang tampak menjanjikan untuk coronavirus jenis lain ini lalu memicu penelitian remdesivir untuk SARS-CoV-2. Penelitian *in-vitro* oleh Wang *et al.* (2020) mengungkapkan bahwa remdesivir dapat menghambat infeksi SARS-CoV-2 dalam konsentrasi molekuler rendah dan memiliki SI yang tinggi.²⁸ Potensi aktivitas antivirus remdesivir diamati pada $EC_{50}=0,77 \mu M$; $CC_{50} >100 \mu M$; $SI >129,87$).²⁸

Penelitian untuk membuktikan efektivitas

penggunaan antivirus remdesivir pada pasien COVID-19 saat ini sedang berjalan, dan diperkirakan baru akan selesai di akhir April 2020.⁴⁰ Namun, terdapat sebuah laporan kasus yang melaporkan tentang adanya efektivitas penggunaan remdesivir pada pasien yang terinfeksi COVID-19 di Amerika Serikat.⁷⁷ Pasien pada laporan kasus tersebut berusia 35 tahun dan memiliki riwayat perjalanan ke Wuhan, China. Setelah mendapatkan hasil CT *scan* dada yang menunjukkan adanya pneumonia dan pasien mengalami penurunan saturasi O₂ menjadi 90%, pasien diberikan kombinasi vankomisin dan cefepim karena terpicu tentang kemungkinan adanya *hospital acquired pneumoniae*. Dengan memperhatikan bahwa tidak terdapat perbaikan CT *scan* dada, remdesivir mulai diberikan pada pasien dan keesokan harinya ditemukan perbaikan kondisi klinis. Saat ini, masih terlalu dini untuk menyimpulkan efektivitas penggunaan remdesivir untuk pasien dengan COVID-19. Namun demikian, pada situasi yang belum terdapat satu pun jenis obat yang disetujui penggunaannya pada pasien COVID-19, penggunaan remdesivir dapat menjadi sebuah alternatif terapi dengan mempertimbangkan hasil uji *in-vitro* yang menjanjikan.²⁸

Sambil menunggu hasil dari penelitian klinis selesai dan dipublikasikan, saat ini dapat dipertimbangkan untuk memberikan remdesivir dengan dosis 200 mg pada hari pertama pemberian dan dosis 100 mg yang dapat diberikan mulai dari hari ke-2 sampai ke-9 untuk pasien dengan tingkat keparahan sedang sampai parah.^{78,79} Sebagai catatan, pemberian remdesivir dapat dipertimbangkan hanya sampai pada hari ke-5 pada pasien dengan tingkat keparahan sedang.⁷⁸ Selain itu, apabila diputuskan untuk menggunakan remdesivir, waktu untuk mulai memberikan obat ini perlu diperhatikan karena pemberian remdesivir pada pasien tertentu tidak berdampak pada perbaikan fungsi paru walaupun dapat menurunkan jumlah virus.⁸⁰ Sampai saat ini

belum banyak negara yang menggunakan obat ini. Hal ini dapat disebabkan obat ini merupakan obat yang masih berada dalam tahap uji coba (*experimental drugs*) dan belum diproduksi untuk dipasarkan secara luas—saat ini obat ini didapatkan atas dasar *compassionate use* dari *Gilead Sciences* atau untuk pasien yang masuk dalam penelitian klinis.

Oseltamivir

Oseltamivir merupakan bagian dari golongan *neuraminidase inhibitors* (NAIs) yang mempunyai mekanisme kerja dengan cara menghambat neuraminidase virus.⁸¹ Dampak dari hambatan tersebut adalah menghambat pelepasan partikel virus dari sel yang terinfeksi sehingga mengurangi penyebaran virus pada saluran napas.

Awal penggunaan oseltamivir sebagai terapi pasien COVID-19 dimulai pada sebuah rumah sakit di Wuhan, China, yakni Wuhan Jinyintan Hospital.¹⁴ Hasil pengamatan secara retrospektif terhadap 99 pasien menunjukkan sebanyak 75 pasien mendapatkan berbagai terapi antivirus, dan salah satu antivirus yang digunakan adalah oseltamivir dengan dosis 75 mg setiap 12 jam secara oral. Durasi pemberian antivirus pada artikel terpublikasi tersebut adalah selama 3–14 hari (median 3 hari [IQR 3–6]).¹⁴ Selain antivirus, sebagian besar pasien (70%) juga mendapat antibiotik baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan durasi pemberian yakni selama 3–17 hari (median 5 hari [IQR 3–7]). Sebagian kecil dari pasien (19%) mendapatkan terapi kortikosteroid selama 3–15 hari (median 5 hari [3–7]). Sebanyak 11 dari total 99 pasien (11%) meninggal, 31 pasien (31%) sembuh, dan sisanya masih mendapat perawatan di rumah sakit. Tidak terdapat simpulan terkait efektivitas penggunaan oseltamivir pada penelitian tersebut.¹⁴ Penelitian retrospektif lain terkait penggunaan oseltamivir yang dilakukan di Wuhan melibatkan 138 pasien

COVID-19 yang mendapat perawatan medis di Zhongnan Hospital of Wuhan University.¹³ Sebanyak 124 pasien (89,9%) mendapat terapi oseltamivir dengan dosis yang bervariasi tergantung pada keparahan kondisi pasien. Sayangnya, detail informasi terkait dosis, frekuensi, dan durasi pemberian tidak dapat diketahui pada artikel penelitian tersebut.¹³ Sampai dengan akhir pengamatan, terdapat 6 kasus kematian (4,3%), 47 pasien (34,1%) diizinkan keluar rumah sakit, dan 85 yang lain (61,6%) masih mendapat perawatan di rumah sakit. Seperti halnya dengan penelitian retrospektif pertama, tidak memungkinkan untuk membuat simpulan terkait efektivitas oseltamivir pada pasien dengan COVID-19. Selain di China, oseltamivir yang diberikan secara oral juga merupakan salah satu jenis obat yang digunakan dalam terapi pasien COVID-19 di Singapura.⁷¹ Namun demikian, informasi lebih lanjut terkait dosis dan durasi pemberian oseltamivir tidak dapat ditemukan pada penelitian tersebut. Sebuah studi kasus pada seorang pasien berusia 52 tahun di Taiwan juga menunjukkan penggunaan oseltamivir untuk COVID-19. Oseltamivir diberikan sejak hari pertama mendapatkan perawatan di rumah sakit yang dikombinasikan dengan penggunaan levofloksasin.⁸² Detail regimen dosis juga tidak ditampilkan pada laporan kasus tersebut. Setelah lebih kurang 14 hari menggunakan oseltamivir, pasien masih mendapat perawatan di rumah sakit dengan kondisi klinis dan tanda-tanda vital yang relatif stabil. Pasien tidak lagi membutuhkan oksigen untuk menunjang pernapasan yang mengindikasikan adanya perbaikan kondisi pernapasan.

Saat ini, terdapat dua penelitian klinis yang sedang berjalan untuk membuktikan efektivitas penggunaan oseltamivir pada pasien dengan COVID-19.⁸³ Penelitian yang pertama dilakukan di China (*Tongji Hospital*) terhadap 400 pasien terinfeksi SARS-CoV-2 yang mendapat terapi arbidol atau lopinavir/

ritonavir atau oseltamivir dan diharapkan selesai pada bulan Juli 2020 (NCT04255017). Penelitian kedua di Thailand, yakni *Rajavithi Hospital*, dilakukan terhadap 80 pasien dengan COVID-19 dan diharapkan selesai pada bulan November 2020. Pada penelitian tersebut, oseltamivir dikombinasikan dengan favipiravir dan klorokuin.

Interferon

Secara umum, interferon (IFN) dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu: tipe I (IFN- α dan IFN- β) dan tipe II (IFN- γ). Interferon tipe I dihasilkan oleh sebagian besar sel di dalam tubuh, sedangkan interferon tipe II dihasilkan oleh sel *natural killer* dan sel limfosit T yang teraktivasi oleh virus.^{84,85} Pada infeksi SARS-CoV-1 dan MERS-CoV, aktivitas IFN ini disupresi oleh virus dengan berbagai mekanisme. Beberapa penelitian menemukan cara virus mensupresi aktivitas IFN dengan beberapa cara, yaitu: a) protein *open reading frames* (ORF) 6 yang dimiliki oleh SARS-CoV-1 memblokir ekspresi gen STAT1 sehingga bersifat antagonis terhadap IFN;⁸⁶ b) protein ORF4b memblokir IRF3 dan IRF7 sehingga bersifat antagonis terhadap IFN- β ;⁸⁷ c) SARS-CoV-1 dan MERS-CoV mampu menghasilkan enzim *papain-like protease* (PLP) yang dapat melemahkan sistem imun;⁸⁸ dan d) interaksi antara CoV dengan IFN-stimulated gen 15 (ISG12) dan bersifat antagonis terhadap IFN.⁸⁹ Mekanisme spesifik yang berkaitan dengan IFN pada SARS-CoV-2 belum diketahui, namun dengan mempertimbangkan kesamaan struktur dan nukleotida penyusun dengan SARS-CoV, maka diduga mekanisme supresi aktivitas IFN juga serupa. Pemberian interferon eksternal diharapkan dapat meningkatkan jumlah interferon di dalam tubuh sehingga dapat menginduksi sintesis beberapa protein yang menghambat replikasi virus dan mengaktifasi sistem imun adaptif untuk dapat melawan virus.

Penelitian *in-vitro* pada sel Vero E6 yang diinfeksi dengan SARS-CoV (yang diisolasi dari Singapura dengan kode 2003VA2774) menunjukkan hasil bahwa interferon β -1b (Betaferon), interferon α -n3, interferon α -n1, dan *leukocyte* interferon α (Multiferon) dapat menghambat SARS-CoV pada konsentrasi 5000 IU/mL, 5000 IU/mL, 250.000 IU/mL, dan 500.000 IU/mL, secara berturut-turut.⁹⁰ Terdapat beberapa penelitian klinis pada pasien dengan COVID-19 di China yang saat ini masih berlangsung dan melibatkan interferon sebagai salah satu regimen terapi.⁸³ Penelitian pertama yang dilakukan di *Beijing 302 Hospital* melibatkan 150 pasien COVID-19 dengan regimen terapi obat tradisional China yang dikombinasi dengan lopinavir/ritonavir dan interferon- α secara inhalasi (NCT04251871). Penelitian tersebut diharapkan selesai pada bulan Januari 2021. Penelitian yang kedua bertujuan untuk melihat efektivitas *recombinant human interferon α 2 β* terhadap 328 pasien COVID-19 di *Tongji Hospital* (NCT04293887). Penelitian tersebut diharapkan dapat selesai pada bulan Juni 2020. Penelitian yang ketiga melibatkan kombinasi interferon secara inhalasi dengan lopinavir/ritonavir atau *xianping* pada 384 pasien COVID-19 (NCT04275388). Penelitian tersebut diharapkan dapat selesai pada bulan Desember 2020.

Sambil menunggu hasil dari penelitian klinis tersebut di atas, penggunaan interferon sebagai pilihan untuk terapi COVID-19 dapat dipertimbangkan khususnya jika pilihan terapi lain tidak mampu mengatasi kondisi pasien. Di Korea Selatan, penggunaan interferon direkomendasikan ketika lopinavir/ritonavir atau klorokuin atau hidroksiklorokuin tidak efektif atau tidak memungkinkan diberikan kepada pasien.⁷¹ Apabila digunakan, metode administrasi yang direkomendasikan untuk interferon- α yaitu secara inhalasi dengan dosis untuk pasien dewasa adalah 5 juta unit (dalam 2 mL air steril untuk injeksi) dan diberikan

2 kali sehari. Durasi pemberian yang sesuai rekomendasi adalah tidak lebih dari 10 hari.⁴⁰

Simpulan

Tata laksana pasien dengan COVID-19 dapat berbeda-beda antar-*setting* dan negara dengan mempertimbangkan ketersediaan sumber daya, khususnya obat. Sampai dengan tulisan ini dibuat, belum terdapat obat khusus yang direkomendasikan untuk menekan replikasi SARS-CoV-2 meskipun berdasarkan data hasil penelitian *in-vitro* yang tersedia, urutan *Selectivity Index* (SI) dari yang paling kuat adalah remdesivir (SI>129,87), klorokuin (SI=88,50), favipiravir (SI>6,46), dan ribavirin (SI>3,65). Selain itu, sampai dengan tulisan ini dibuat, terdapat keterbatasan bukti penelitian dengan desain yang baik (*randomised controlled trial*; RCT) yang dapat digunakan untuk menarik simpulan terkait superioritas suatu jenis obat tertentu dibandingkan alternatif yang lain. Beberapa jenis obat untuk menekan replikasi virus yang penggunaannya direkomendasikan di China, Malaysia, Iran, dan Korea Selatan adalah klorokuin atau hidroksiklorokuin atau lopinavir/ritonavir. Favipiravir saat ini menjadi pilihan terapi pasien COVID-19 di Jepang [*based on personal communication with pharmacist from Japan*]. Oseltamivir, ribavirin, dan interferon dapat dikombinasikan dengan ketiga jenis obat yang penggunaannya banyak direkomendasikan tersebut di atas, khususnya pada pasien dengan kondisi yang parah.

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. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak J Autoimmun. 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg. 2020;76:71–6. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034
3. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020; 382:1199–207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
5. Biscayart C, Angeleri P, Lloveras S, Chaves TdSS, Schlagenhauf P, Rodriguez-Morales AJ. The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers?—Interim recommendations January 2020, from the Latin-American Society for Travel Medicine (SLAMVI). Travel Med Infect Dis. 2020;33:101567. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101567.
6. Public Health Emergency Operating Center (PHEOC)-Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Covid-19: Situasi kasus Indonesia [Diakses pada: 29 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>

7. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020;12(3):254. doi: 10.3390/v12030254
8. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, et al. COVID-19: Towards controlling of a pandemic. *Lancet*. 2020;395(10229):1015–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30673-5
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
10. Kannan S, Ali PSS, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-Recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378
11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
15. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
16. Kunz R, Minder M. COVID-19 pandemic: Palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20235. doi: 10.4414/sm.w.2020.20235
17. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report –46. 2020 [Diakses pada: 28 Maret 2020]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2
18. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020 [Diakses pada: 28 Maret 2020]. Tersedia dari: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
19. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*.

- 2017;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
21. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52–106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198
 22. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit–Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedomannya pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19) Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Maret 2020.
 23. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia COVID-19: Diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
 24. China Health Commission. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition). 2020 [Diakses pada: 29 Maret 2020]. Available from: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
 25. Kementerian Kesehatan Malaysia. Garis panduan pengurusan COVID-19 di Malaysia No 5/2020: Clinical management of confirmed case. 2020 [Diakses pada: 29 Maret 2020]. Available from: http://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Garis%20Panduan/COVID19/Annex_2e_Clinical_Management_22032020.pdf
 26. Karimi A, Tabatabaei SR, Rajabnejad M, Pourghaddas Z, Rahimi H, Armin S, et al. An algorithmic approach to diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Iranian Expert's Consensus Statement. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2020;8(2):e102400. doi: 10.5812/peinf.102400
 27. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: What to expect for COVID-19?. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.1059368
 28. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
 29. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
 30. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(2):145–53. doi: 10.1007/s12016-010-8243-x
 31. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–83. doi: 10.1016/j.jcra.2020.03.005
 32. Pritchett JC, Naesens L, Montoya J. Chapter 19: Treating HHV-6 infections: The laboratory efficacy and clinical use of anti-HHV-6 agents. In: Flamand L, Krueger GRF, Lautenschlager I, Ablashi DV. Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7: Diagnosis and clinical management. 3rd edition. Amsterdam: Elsevier; 2014.
 33. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med*. 1983;75(1A):40–5. doi: 10.1016/0002-9343(83)91269-x
 34. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine,

- a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0
35. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72–3. doi: 10.5582/bst.2020.01047
36. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
37. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ.* 2020;49(2):215–9. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
38. Popert A. Chloroquine: A review. *Rheumatology.* 1976;15(3):235–8. doi: 10.1093/rheumatology/15.3.235
39. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009
40. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58–60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012
41. Laaksonen AL, Koskiahde V, Juva K. Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A clinical study with determination of serum concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine. *Scand J Rheumatol.* 1974;3(2):103–8. doi: 10.3109/03009747409115809
42. Boriskin YS, Leneva IA, Pecheur EI, Polyak SJ. Arbidol: A broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem.* 2008;15(10):997–1005. doi: 10.2174/092986708784049658
43. Teissier E, Zandomenighi G, Loquet A, Lavillette D, Lavergne JP, Montserret R, et al. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol. *PLoS One.* 2011;6(1):e15874. doi: 10.1371/journal.pone.0015874
44. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Res.* 2014;107:84–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
45. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sinica B.* 2020. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
46. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
47. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends.* 2020;14(1):64–8. doi: 10.5582/bst.2020.01030
48. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine

- for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med.* 2020;48(3):737–62. doi: 10.1142/S0192415X20500378
49. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res.* 2005;107(2):165–71. doi: 10.1016/j.virusres.2004.11.006
50. Patterson JL, Fernandez-Larsson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. *Rev Infect Dis.* 1990;12(6):1139–46. doi: 10.1093/clinids/12.6.1139
51. Graci JD, Cameron CE. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev Med Virol.* 2006;16(1):37–48. doi: 10.1002/rmv.483
52. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59(3):252–6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
53. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis.* 2019;30(July–August 2019):9–18. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.06.012
54. Zeng YM, Xu XL, He XQ, Tang SQ, Li Y, Huang YQ, et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. *Chin Med J.* 2020;133(9):1132–4. doi: 10.1097/CM9.0000000000000790
55. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21(5):455–9. doi: 10.3851/IMP3002
56. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449–63. doi: 10.2183/pjab.93.027
57. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res.* 2018;153:85–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003
58. Pharmaceutical Technology. China approves first anti-viral drug against coronavirus covid-19 [Diakses pada: 24 Maret 2020] Tersedia dari: <https://www.pharmaceuticaltechnology.com/news/china-approves-favipiravir-covid-19/>
59. Bai CQ, Mu JS, Kargbo D, Song YB, Niu WK, Nie WM, et al. Clinical and virological characteristics of ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)-Sierra Leone, 2014. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1288–94. doi: 10.1093/cid/ciw571
60. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967
61. Saw Swee Hock School of Public Health-National University of Singapore. COVID-19 Science Report: Therapeutics 2020 [Diakses pada: 25 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://sph.nus.edu.sg/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-Science-Report-Therapeutics-23-Mar.pdf>
62. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering.* 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
63. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol

- for COVID-19: A randomized clinical trial 2020 [Diakses pada: 23 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v1.full.pdf>
64. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Comm.* 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6
65. Rock BM, Hengel SM, Rock DA, Wienkers LC, Kunze KL. Characterization of ritonavir-mediated inactivation of cytochrome P450 3A4. *Mol Pharmacol.* 2014;86(6):665–74. doi: 10.1124/mol.114.094862
66. Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR, Jung Y, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019; 101(1):42–6. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005
67. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of covid-19 infection in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020;35(6):e79. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79
68. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *J Am Med Assoc.* 2020;e203204. doi: 10.1001/jama.2020.3204
69. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
70. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 – The search for effective therapy. *N Engl J Med.* 2020;382:1851–2. doi: 10.1056/NEJMe2005477
71. Kwak SS. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus. *Korean Biomed Rev.* 2020 [Diakses pada: 30 Maret 2020]. Tersedia dari: <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>
72. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9(396):eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653
73. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2):e00221–18. doi: 10.1128/mBio.00221-18
74. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of inhibition of ebola virus RNA-Dependent RNA Polymerase by remdesivir. *Viruses.* 2019;11(4):326. doi: 10.3390/v11040326
75. Drug Bank. Remdesivir [Diakses pada: 26 Maret 2020]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761#reference-A191379>.
76. Joseph A. As the coronavirus spreads, a drug that once raised the world's hopes is given a second shot. 2020 [Diakses pada: 15 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://www.statnews.com/2020/03/16/remdesvir-surges-ahead-against-coronavirus/>
77. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
78. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in

- participants with moderate coronavirus disease (COVID-19) compared to standard of care treatment 2020 [Diakses pada: 28 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
79. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734™) in participants with severe coronavirus disease (COVID-19). 2020 [Diakses pada: 28 Maret 2020] Tersedia dari: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
80. Sakoulas G. Remdesivir: A promising antiviral against coronaviruses. 2020 [Diakses pada: 10 Maret 2020]. Tersedia dari: <https://www.jwatch.org/na50889/2020/03/03/remdesivir-promising-antiviral-against-coronaviruses>
81. Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(10):1501–3. doi: 10.1093/cid/cix1150
82. Liu YC, Liao CH, Chang CF, Chou CC, Lin YR. A locally transmitted case of SARS-CoV-2 infection in Taiwan. *N Engl J Med*. 2020;382(11):1070–2. doi: 10.1056/NEJMc2001573
83. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e40. doi: 10.26633/RPSP.2020.40
84. Dandekar AA, Perlman S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: Implications for SARS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(12):917–27. doi: 10.1038/nri1732
85. Pfeffer LM, Dinarello CA, Herberman RB, Williams BRG, Borden EC, Borden R, et al. Biological properties of recombinant α -interferons: 40th Anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res*. 1998; 58(12):2489–99.
86. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/golgi membrane. *J Virol*. 2007;81(18):9812–24. doi: 10.1128/JVI.01012-07
87. Yang Y, Ye F, Zhu N, Wang W, Deng Y, Zhao Z, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I interferon production through both cytoplasmic and nuclear targets. *SciRep*. 2015;5(November):1–13. doi: 10.1038/srep17554
88. Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB, et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One*. 2012;7(2):e30802. doi: 10.1371/journal.pone.0030802
89. Daczkowski CM, Dzimianski JV, Clasman JR, Goodwin O, Mesecar AD, Pegan SD. Structural insights into the interaction of coronavirus papain-like proteases and interferon-stimulated gene product 15 from different species. *J Mol Biol*. 2017;429(11):1661–83. doi: 10.1016/j.jmb.2017.04.011
90. Tan ELC, Ooi EE, Lin CY, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(4): 581–6. doi: 10.3201/eid1004.030458