

Pengaruh Konversi Antibiotik Intravena ke Rute Per-oral terhadap Outcome Ekonomi, Klinis dan Humanis pada Pasien Rawat Inap

Laksmi Maharani¹, Esti D. Utami¹, Ika Mustikaningtias¹,
Masita W. Suryoputri¹, Pugud Samodro²

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Indonesia, ²Jurusan Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Indonesia

Abstrak

Konversi terapi intravena ke rute per-oral dengan memperhatikan perbaikan hemodinamik pasien dalam 48 jam dapat menghemat biaya pengobatan tanpa mengabaikan efektivitas terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh intervensi konversi antibiotik intravena ke rute per-oral terhadap *outcome* klinis berupa lama rawat inap dan konversi angka leukosit pasien; *outcome* humanis berupa kualitas hidup pasien (WHOQOL-BREF), dan *outcome* ekonomi berupa biaya antibiotik pasien. Penelitian ini menggunakan desain kuasi-eksperimental dengan kelompok intervensi dan kontrol, *single blind*, tanpa randomisasi. Subjek penelitian adalah pasien yang mendapatkan antibiotik seftriakson intravena yang dirawat inap di bangsal penyakit dalam RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto selama bulan September sampai Oktober 2017. Pasien intervensi mendapatkan intervensi berupa konversi antibiotik lebih awal, yaitu 2 hari setelah diberikan antibiotik intravena. Dilakukan perbandingan lama rawat inap, penurunan angka leukosit, biaya antibiotik, dan kualitas hidup pasien antara kelompok kontrol dan intervensi menggunakan analisis statistik *Mann-Whitney* dan *Independent t-test*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 22 subjek yang terbagi dalam 6 pasien intervensi dan 16 pasien kontrol, terjadi penurunan rata-rata lama rawat inap pasien intervensi dibanding kontrol 3,167:5 hari. Rata-rata biaya antibiotik pada kelompok intervensi lebih rendah dibanding kelompok kontrol yaitu Rp73.886,8 dan Rp173.091,125. Rata-rata selisih angka leukosit akhir pada pasien intervensi yaitu 218,33/mm³, sedangkan pada pasien kontrol 2.076.875/mm³. Kualitas hidup yang dicapai pasien lebih tinggi pada pasien kontrol (+6,6875) dibandingkan pasien intervensi (-1,33) walaupun perbedaan tersebut tidak berbeda signifikan (>0,05). Konversi lebih awal seftriakson intravena menjadi sefiksim oral mampu menurunkan lama rawat inap dan menurunkan biaya antibiotik yang dikeluarkan secara signifikan (0,017 dan 0,003).

Kata kunci: Konversi antibiotik intravena ke oral, *outcome* ekonomi klinis dan humanis (ECHO), sefiksim, seftriakson

Impact of Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy towards Economic, Clinical and Humanistic Outcome in Inpatients

Abstract

Antibiotic conversion from intravenous form to oral form (IV to oral switch) after 48 hours therapy in hemodynamically stable patients can save the cost of treatment without neglecting the effectiveness of therapy. This study aimed to determine the influence of early switch antibiotic from iv to oral on economic clinical humanistic outcome (length of stay in hospital and white blood cell conversion as clinical outcome; quality of life as humanistic outcome using WHOQOL-BREF, and antibiotic cost as economic outcome). This was a quasi-experimental research with control and intervention group, without blinding and randomization. Subjects were inpatients who received ceftriaxone at internal medicine wards of Prof. Dr. Margono Soekarjo hospital for 2 months period from September until October 2017. Intervention group received early antibiotic conversion after 2 days. Length of stay, white blood cell count, quality of life and antibiotic cost were compared between control and intervention groups using Mann-Whitney and Independent t-test. The result showed that from the total of 22 subjects who were divided into intervention group (6 subjects) and control group (16 subjects), there was a decrease in average length of stay of intervention group compared to control (3.167 days and 5 days, respectively). The average of antibiotic cost in intervention group was lower than control group (IDR 73,886.8 and IDR 173,091.125, respectively). The average of white blood cell count in intervention group was 218.33/mm³ while in control group was 2,076,875/mm³. Quality of life of control group was higher (+6,6875) compared to intervention group (-1,33) but was not statistically significant. Early antibiotic switch from ceftriaxone to cefixime could reduce the length of stay and antibiotic cost significantly (0.017 and 0.003).

Keywords: Cefixime, ceftriaxone, economic clinical humanistic outcome, intravenous to oral switch therapy antibiotic

Korespondensi: Laksmi Maharani, M.Sc., Apt., Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia, *email:* laksmimaharani22@yahoo.co.id
Naskah diterima: 11 Juli 2018, Diterima untuk diterbitkan: 11 Juni 2019, Diterbitkan: 28 Juni 2019

Pendahuluan

Resistensi antibiotik merupakan masalah yang semakin berkembang di dunia pengobatan penyakit infeksi akhir-akhir ini.¹ Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan tidak tepat menjadi faktor penyebab terjadinya resistensi, di samping tidak adanya penemuan antibiotik baru.¹ Hal ini juga menyebabkan peningkatan mortalitas dan biaya pengobatan pasien.² Lama dan biaya rawat pasien akan mengalami peningkatan pada penggunaan antibiotik yang tidak sesuai.³ Konversi terapi dari intravena ke rute per-oral dapat menghemat biaya pengobatan tanpa mengabaikan efektivitas terapi, juga akan memberikan manfaat pada penghematan biaya pengobatan, peningkatan kenyamanan pasien, penurunan waktu rawat inap, pengurangan kemungkinan terjadi komplikasi dan penurunan risiko infeksi akibat injeksi intravena.⁴

Penggantian antibiotik dari intravena ke rute per-oral dapat dilakukan pada sekitar 38%–67,6% pasien infeksi.^{5,6} Sebuah penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan antibiotik intravena mendapatkan manfaat terbesar jika dikonversi pada hari kedua atau ketiga terapi.⁷ Seftriakson merupakan salah satu antibiotik terbanyak yang diresepkan di rumah sakit di Indonesia. Penggunaannya mencapai 43% hingga 46% pada penelitian sebelumnya,^{8,9} dan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, penggunaan seftriakson untuk pasien-pasien di bangsal penyakit dalam berkisar 70–80% sebagai terapi empiris. Antibiotik seftriakson seringkali dikonversi menjadi antibiotik sefiksik saat pasien pulang dari rumah sakit dan membutuhkan terapi antibiotik oral. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien yang diberikan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral memiliki *outcome* yang sama dengan konversi antibiotik seftriakson menjadi sefiksik.⁸ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh intervensi konversi antibiotik intravena ke rute per-oral terhadap

outcome klinis berupa lama rawat inap dan konversi angka leukosit pasien; *outcome* humanis yang berupa kualitas hidup pasien, dan *outcome* ekonomi yang berupa biaya antibiotik pasien.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan desain kuasi-eksperimental dengan kelompok intervensi dan kontrol. Tidak dilakukan *blinding* dalam penelitian ini, hal ini karena pasien intervensi mendapatkan antibiotik secara oral setelah 48 jam terapi, sedangkan pasien kontrol tetap mendapatkan antibiotik secara intravena setelah 48 jam terapi.

Subjek penelitian ini adalah pasien yang mendapatkan antibiotik seftriakson intravena selama dirawat inap di bangsal penyakit dalam di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto selama bulan September hingga Oktober tahun 2017. Pasien yang menjadi subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dapat menjadi subjek. Kriteria inklusi penelitian antara lain pasien yang menerima antibiotik seftriakson dengan diagnosis infeksi nonviral atau febris dengan *suspect* infeksi; tidak mendapatkan antibiotik dalam 1 minggu terakhir sebelum dirawat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo; pasien rawat inap di bangsal penyakit dalam baik pasien rujukan dari poliklinik maupun pasien gawat darurat, dan apabila mengalami transisi perawatan dari IGD, maksimal 24 jam telah dipindahkan ke bangsal penyakit dalam; telah memenuhi kriteria penggantian antibiotik intravena ke rute per-oral pada hari rawat kedua setelah pemberian antibiotik (denyut nadi <100 kali per menit, *respiratory rate* < 24 kali per menit, tidak ada tanda *shock*/tidak menggunakan obat *vasopressor*, tekanan darah sistolik >90 mmHg, dan suhu <38,3°C); dan bersedia menjadi responden penelitian dibuktikan dengan menandatangani *informed consent* serta dapat mengikuti seluruh tahapan

penelitian ini (termasuk prosedur kembali kontrol ke rumah sakit pada saat antibiotik habis). Kriteria eksklusi yang diterapkan pada penelitian ini antara lain pasien yang mendapatkan kombinasi antibiotik, pasien dengan komplikasi infeksi lainnya (TB, HIV), pasien sepsis, pasien dengan gangguan multi organ, pasien *immunocompromised*, pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid, dan pasien dengan usia ≥ 65 tahun.

Pemilihan subjek untuk masuk ke dalam kelompok intervensi dan kontrol dilakukan tanpa randomisasi, yaitu dengan berdasarkan kesediaan dokter penanggung jawab pasien untuk bekerjasama dalam penelitian dengan melakukan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal. Terapi seftriakson intravena dikonversi menjadi sefiksimum oral sesuai dengan grup subjek. Pasien intervensi menerima konversi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal, yaitu 2 hari setelah diberikan antibiotik seftriakson intravena. Pasien kontrol dilakukan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral saat akan keluar rumah sakit.

Outcome yang dinilai pada pasien adalah lama rawat inap, penurunan angka leukosit, biaya antibiotik, dan kualitas hidup pasien. Lama rawat inap dihitung sejak pasien masuk ke bangsal penyakit dalam hingga saat keluar dari rumah sakit. Penurunan angka leukosit dihitung dengan membandingkan angka leukosit awal dan akhir pada masing-masing kelompok. Biaya antibiotik yang dihitung meliputi harga antibiotik setriakson intravena selama diberikan di rumah sakit, *sputum* 5 cc untuk menginjektikan antibiotik seftriakson ke dalam cairan pencampur, harga NaCl 0,9% *piggyback* 100 cc sebagai cairan pencampur dalam pemberian seftriakson, serta harga antibiotik sefiksimum. Perspektif biaya dilakukan menggunakan perspektif rumah sakit. Biaya yang diukur sebagai hasil akhir adalah biaya penghematan antibiotik. *Outcome* ekonomi lain yang dihitung adalah nilai *Average Cost*

-Effectiveness Ratio (ACER). Nilai ACER dihitung menggunakan perbandingan biaya pengobatan masing-masing pasien dengan *outcome* klinis yang dicapai pasien. Tidak dilakukan perhitungan nilai *Incremental Cost Effective Ratio* (ICER), hal ini disebabkan tujuan penelitian ini yaitu untuk menentukan penghematan biaya, sehingga biaya subjek yang diberikan intervensi pasti lebih rendah dibandingkan subjek yang menjadi kelompok kontrol. Kualitas hidup pasien diukur pada saat sebelum dan setelah dilakukan intervensi menggunakan kuesioner WHOQOL-BREF. Domain yang diukur adalah kesehatan fisik, psikologis, hubungan sosial, dan lingkungan. Kuesioner ini telah dilakukan uji validitas dan reliabilitas ulang setelah diterjemahkan menggunakan bahasa Indonesia. Hasil dari uji validitas dengan menggunakan korelasi *Pearson Product Moment* menunjukkan nilai r pada domain kesehatan fisik, hubungan sosial, dan hubungan sosial seluruhnya di atas nilai r tabel untuk 22 sampel dengan tingkat signifikansi 5%, yaitu 0,432 (r 0,468 hingga 0,980), sedangkan untuk domain lingkungan hanya 3 dari 5 pertanyaan yang valid (nilai r 0,504 hingga 0,786) sehingga analisis data untuk kuesioner WHOQOL-BREF hanya menggunakan tiga domain, yaitu kesehatan fisik, psikologis, dan hubungan sosial. Hasil uji reliabilitas menggunakan *Cronbach alpha* pada sebanyak 22 sampel memberikan hasil nilai 0,959, dengan kata lain, kuesioner ini dianggap reliabel untuk digunakan. Pengujian validitas, reliabilitas maupun analisis data yang dilakukan pada kuesioner WHOQOL-BREF total hanya menggunakan 24 item dari seluruh item, karena pertanyaan 1 dan 2 tidak diperhitungkan dalam skor total sesuai dengan pedoman penilaian kuesioner oleh *World Health Organization* (WHO).

Hasil nilai skor rata-rata masing-masing parameter dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji statistik *Kolmogorov-Smirnov*. Parameter klinis berupa lama rawat

inap memiliki data yang tidak terdistribusi normal sehingga diuji statistik menggunakan analisis statistik *Mann-Whitney*, sedangkan parameter yang datanya terdistribusi normal yaitu penurunan angka leukosit, biaya antibiotik, dan kualitas hidup pasien diuji menggunakan *Independent t-test*.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari pihak RS Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Selain itu, penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan etik berdasarkan keputusan *ethical approval* dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan nomor referensi KE/FK/0950/EC/2017.

Hasil

Karakteristik pasien

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi yakni sebanyak 95 orang, akan tetapi, pada proses penelitian hanya 76 pasien yang masuk ke dalam kriteria eksklusi. Tiga alasan terbesar penyebab tingginya angka eksklusi pasien menjadi subjek adalah penolakan dari pasien (21%), durasi penggunaan antibiotik yang tidak sesuai (18%), serta pasien mendapatkan kombinasi antibiotik di tengah perjalanan penelitian (12%). Pasien yang menjadi subjek penelitian berjumlah 22 orang (Tabel 1). Pada penelitian ini, diagnosis yang paling banyak ditemukan pada subjek penelitian adalah demam, infeksi saluran cerna, dan infeksi saluran

kemih. Data diagnosis lainnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Pengaruh konversi antibiotik intravena ke rute per-oral terhadap *outcome* ekonomis, klinis dan humanis

Prosedur konversi antibiotik intravena ke rute per-oral dilaksanakan dengan mengganti terapi antibiotik dari seftriakson intravena menjadi sefiksiksim oral setelah pasien dinilai stabil dalam 48 jam. Proses prosedur ini lebih cepat dibandingkan yang selama ini diterapkan di rumah sakit, yaitu penggantian baru dilakukan saat pasien hendak pulang dari rumah sakit. *Outcome* yang diamati pada penelitian ini yakni *economic, clinical, and humanistic outcome* (ECHO) yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Outcome ekonomi

Hasil penelitian ini menunjukkan layanan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral mampu menurunkan biaya antibiotik yang dikeluarkan. Biaya antibiotik yang dikeluarkan lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok yang diberi perlakuan dengan yang tidak diberi perlakuan. Hal ini dikarenakan penggunaan antibiotik seftriakson intravena di rumah sakit pada kelompok kontrol berkisar antara 3 hingga 11 hari, dan durasi penggunaan antibiotik sefiksiksim lanjutan hanya 6 hingga 10 hari. Pada kelompok intervensi, lama penggunaan antibiotik sefiksiksim oral setelah 2 hari seftriakson intravena bervariasi mulai 7 hingga 10 hari. Penurunan biaya pengobatan

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Intervensi (n, %) (n=6)	Kontrol (n, %) (n=16)	Total (n, %) (n=22)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	2 (33)	10 (63)	12 (55)
Perempuan	4 (67)	6 (38)	10 (45)
Usia (tahun)			
18–30	1 (17)	3 (19)	4 (18)
30–40	3 (50)	2 (13)	5 (23)
40–55	1 (17)	10 (63)	11 (50)
55–65	1 (17)	1 (6)	2 (9)

Tabel 2 Diagnosis Subjek Penelitian

Diagnosis	Jumlah (n, %)
Infeksi Saluran Cerna	7 (32)
Febris	6 (27)
Infeksi Saluran Kemih	4 (18)
Infeksi Saluran Nafas	1 (5)
Batu Empedu	1 (5)
Tifoid	1 (5)
Hematochezia	1 (5)
Sindrom Mielodisplasia	1 (5)
Total	22 (100)

terhitung sebesar 57% jika dilakukan konversi antibiotik lebih awal. Data biaya pengobatan kemudian dihitung menggunakan analisis biaya efektif (*cost-effectiveness analysis*), dan dilihat berdasarkan *outcome* lama rawat inap, nilai ACER ditemukan lebih rendah pada kelompok intervensi, sedangkan nilai ACER yang didasarkan pada *outcome* penurunan angka leukosit memiliki hasil lebih rendah pada kelompok kontrol. Perbedaan ini dapat terjadi karena pada *outcome* klinis berupa *length of stay* (LOS) pasien tidak mendapat *blinding*, sehingga pasien intervensi cenderung lebih cepat keluar dari rumah sakit akibat tidak ada obat yang perlu diberikan secara intravena lagi. Pada *outcome* klinis berupa penurunan nilai leukosit, penelitian ini tidak membatasi diagnosis penyakit infeksi yang dianalisis, sehingga variabilitas nilai leukosit pasien sangat

besar. Hal ini dapat memengaruhi nilai ACER yang dihasilkan, karena ketidaksetaraan jenis infeksi yang diderita kelompok kontrol dan intervensi menyebabkan penurunan leukosit pada kedua kelompok tidak sebanding. Karena manfaat ekonomi yang dihasilkan pada dasarnya merupakan penghematan biaya, nilai ACER tidak dijadikan landasan penarikan kesimpulan manfaat ekonomi. *Outcome* ekonomi yang dinilai dalam penelitian ini hanya penurunan biaya antibiotik. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya analisis sensitifitas untuk mengetahui apakah *outcome* ekonomi ini dapat diterapkan terus-menerus kedepannya.

Outcome klinik

Penelitian ini membuktikan bahwa layanan konversi antibiotik seftriakson intravena ke sefiksik oral lebih awal mampu menurunkan

Tabel 3 Economic, Clinical, and Humanistic Outcome Pasien Intervensi Dibandingkan Kontrol

Parameter	Rata-Rata Selisih Nilai Pre dan Post dan Standar Deviasi		Nilai Signifikansi
	Intervensi	Kontrol	
Klinis			
Lama rawat inap	3,167±1,679 hari	5±2,066 hari	0,017 ^{a*}
Penurunan angka leukosit	218,33±5.588,171/mm ³	2.076,875±3.329,246/mm ³	0,345 ^b
Ekonomi			
Biaya antibiotik	Rp73.886,8±189,46	Rp173.091,125±70.193,72	0,003 ^{b*}
Humanistik			
Kualitas hidup	-1±4,926	+6±13,572	0,232 ^b

^aMenggunakan uji *Mann-Whitney* (data tidak terdistribusi normal)

^bMenggunakan uji *t-test* tidak berpasangan (data terdistribusi normal)

*Signifikan secara statistik (p<0,05)

Tabel 4 Average Cost-Effectiveness Ratio Berdasarkan Outcome Klinik Perkelompok

Outcome Klinis	Average Cost-Effectiveness Ratio	
	Intervensi (n=6)	Kontrol (n=16)
Length of Stay	Rp 23.332,67/hari rawat inap	Rp 34.618,23/hari rawat inap
Penurunan Nilai Leukosit	Rp 338,4128/mm ³ penurunan leukosit	Rp 83,3421/mm ³ penurunan leukosit

lama rawat inap namun tidak bermakna secara statistik. Lama rawat inap rata-rata pasien intervensi adalah 3,167 hari, dengan lama rawat paling lama 5 hari dan paling cepat 2 hari, sedangkan lama rawat inap pasien kontrol rata-rata 5 hari, dengan lama rawat inap paling lama 12 hari dan paling cepat 3 hari. *Outcome* klinis lain yang diamati adalah penurunan angka leukosit. Rata-rata penurunan angka leukosit akhir pada pasien intervensi lebih rendah dibandingkan pasien kontrol, namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Pada kelompok intervensi, terdapat sebanyak 5 orang yang mengalami penurunan angka leukosit dan sebanyak 1 orang mengalami peningkatan angka leukosit. Di sisi lain, pada pasien kontrol, terdapat sebanyak 15 orang mengalami penurunan angka leukosit dan sebanyak 7 orang mengalami peningkatan angka leukosit. Jika dilakukan perbandingan, maka sebesar 17% pasien intervensi tidak tercapai keberhasilan terapi dilihat dari angka leukositnya, sedangkan pada pasien kontrol sebesar 44% tidak tercapai keberhasilan terapi dilihat dari angka leukositnya. Pada pasien intervensi, peningkatan angka leukosit setelah selesai terapi dialami oleh pasien dengan diagnosis tifoid, sedangkan pada kelompok

kontrol, peningkatan angka leukosit setelah terapi antibiotik selesai dialami oleh pasien yang didiagnosis kolik abdomen, gastroenteritis akut, kolitis, penyakit refluks gastro-esofageal, infeksi saluran kemih (ISK) dan batu empedu. Sebagian besar diagnosis pasien kelompok kontrol yang tidak mengalami perbaikan nilai leukosit adalah infeksi gastrointestinal.

Outcome humanistik

Kualitas hidup pasien diukur dengan cara membandingkan hasil *pre-test* dan *post-test* kuesioner WHOQOL-BREF yang telah diisi pasien. *Pre-test* dilakukan saat pasien masih mendapatkan injeksi seftriakson intravena (yakni sebelum 48 jam), sedangkan *post-test* dilakukan saat pasien dinyatakan boleh keluar rumah sakit (yakni hari terakhir dirawat). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kualitas hidup yang dicapai lebih tinggi pada pasien yang tidak diberikan perlakuan, meskipun perbedaan tersebut tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Pada aspek kualitas hidup pasien intervensi, penurunan kualitas hidup dialami oleh 3 orang, sedangkan peningkatan kualitas hidup dialami oleh 3 orang. Di sisi lain, pada pasien kelompok kontrol, penurunan kualitas hidup dialami oleh 6 orang, sedangkan 10 orang

Tabel 5 Kualitas Hidup Pasien Intervensi Dibandingkan Kontrol Berdasarkan Domain WHOQOL-BREF

Domain	Intervensi (n=6)			Kontrol (n=16)		
	Pre	Post	Selisih	Pre	Post	Selisih
Kesehatan Fisik	23,17	23,17	0	21,13	23,13	2
Psikologis	24,17	23,83	-0,34	19,44	22,31	2,87
Hubungan Sosial	9,83	8,83	-1	10,06	10,94	0,88
Lingkungan	30,83	30,83	0	28,5	29,44	0,94
Total Skor QOL	88	86,66	-1,34	79,13	85,82	6,69

mengalami peningkatan kualitas hidup. Hal ini menunjukkan bahwa sebesar 50% pasien intervensi dan 37,5% pasien kontrol merasa mengalami penurunan kualitas hidup. Pada kelompok intervensi, pasien yang mengalami penurunan kualitas hidup dengan perbedaan yang cukup besar dari kualitas hidup semula di semua aspek memiliki diagnosis sindrom mielodisplasia (MDS), yang memang pada perjalanan penyakitnya, gangguan yang muncul semakin bertambah dari hari ke hari. Pasien yang mengalami penurunan kualitas hidup pada kelompok kontrol memiliki diagnosis ISK dengan penyerta kolik abdomen dan endometriosis, febris, ISK dengan dispepsia, vertigo melena, batu empedu, dan nyeri akut.

Pembahasan

Antibiotik seftriakson dipilih sebagai antibiotik yang dilakukan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral disebabkan tingginya angka penggunaan antibiotik tersebut. Pada dasarnya, antibiotik seftriakson merupakan antibiotik spektrum luas yang efektif digunakan sebagai terapi berbagai macam infeksi ringan hingga sedang, yakni terapi infeksi saluran nafas, saluran cerna, empedu, dan tifoid.¹⁰ Pasien yang diberikan konversi antibiotik harus memenuhi syarat sesuai pedoman pelayanan kefarmasian untuk terapi antibiotik oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011 yaitu denyut nadi <100 kali per menit, *respiratory rate* <24 kali per menit, tidak ada tanda *shock*/tidak menggunakan obat *vasopressor*, tekanan darah sistolik >90 mmHg, dan suhu <38,3°C.⁴ Sefksim dipilih sebagai pengkonversi dari seftriakson karena merupakan antibiotik yang berasal dari golongan yang sama dan memiliki potensi yang setara meskipun memiliki senyawa yang berbeda.⁷ Bioavailabilitas dari sefksim adalah 60–90% sehingga sefksim akan lebih cepat memberikan efek terapi dan akan lebih banyak masuk ke dalam sirkulasi darah.¹¹

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Mertz *et al.* (2009) di rumah sakit di Swiss, dan Setiawan *et al.* (2017) di rumah sakit di Surabaya mengenai kemampuan layanan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral dalam menurunkan biaya terapi antibiotik.^{5,9} Hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan biaya pengobatan sebesar 57%. Penelitian lain di Arab Saudi oleh Hammad *et al.* (2016) menunjukkan konversi antibiotik dari intravena ke rute per-oral pada berbagai jenis antibiotik, termasuk seftriakson pada pasien dengan diagnosis gastritis, bronkhitis, gagal ginjal kronik dan pasien hemodialysis, mampu menurunkan biaya pengobatan hingga 64,7% (dari total 1674 SAR pada pasien yang tidak dilakukan *switch* menjadi 591 SAR pada pasien yang dilakukan *switch*).¹² Penerapan antibiotik yang sesuai akan menghasilkan *outcome* ekonomis 59% lebih baik dibanding konversi terapi yang tidak sesuai.¹³ Hal ini membuktikan bahwa penerapan konversi antibiotik dari rute intravena ke oral bermanfaat dari sisi ekonomis, dan hasil tersebut konsisten pada berbagai tempat dan variasi antibiotik.

Hasil penelitian lain oleh Mertz *et al.* (2009) menunjukkan adanya pengaruh dari konversi antibiotik intravena ke rute per-oral terhadap penurunan lama rawat inap secara bermakna meskipun jenis infeksi yang diderita oleh pasien berbeda-beda.⁵ Konversi antibiotik intravena ke rute per-oral yang dilakukan dalam sebuah penelitian multisenter pada pasien-pasien yang memiliki infeksi kulit, jaringan lunak, infeksi tulang dan sendi, infeksi saluran nafas, infeksi saluran kemih, infeksi intra-abdominal serta beberapa jenis infeksi lainnya, terbukti dapat mengurangi waktu tinggal di RS dan risiko komplikasi terkait penggunaan antibiotik intravena.¹³ Penelitian ini menunjukkan hasil yang sejalan bahwa lama rawat inap pasien yang mendapatkan konversi terapi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal lebih rendah secara signifikan dibandingkan yang tidak mendapatkan konversi lebih awal.

Hasil *outcome* klinis perubahan angka leukosit setelah menerima konversi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal di penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak menerima intervensi. Penelitian oleh Park *et al.* (2014) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan *outcome* kesembuhan pada pasien yang menerima konversi antibiotik intravena ke rute per-oral jika dilihat dari penurunan angka leukosit.¹⁴ Pasien yang menerima penggantian antibiotik yang tidak tepat memiliki *outcome* klinis yang tidak berbeda bermakna dengan yang mendapatkan antibiotik konversi secara tepat, walaupun *outcome* lama rawat inap dan biaya pengobatan menunjukkan perbedaan yang bermakna.¹⁵ Pasien yang tidak memiliki *outcome* konversi angka leukosit lebih baik di penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis tifoid. Pilihan terapi utama pada tifoid adalah siprofloksasin,¹⁶ meski penggunaan seftriakson fase akut juga menghasilkan *outcome* klinis yang baik.¹⁷ Dengan kata lain, ketidaktepatan pemilihan antibiotik ini memengaruhi hasil penelitian jika dilihat dari *outcome* ekonomi berupa perbaikan konversi angka leukosit.

Outcome humanis yang diamati pada penelitian ini adalah kualitas hidup pasien. Penelitian yang dilakukan oleh Naftoux *et al.* (2012) di Belgia menunjukkan bahwa kualitas hidup pasien dipengaruhi oleh lama pengobatan. Pasien yang lebih cepat keluar dari rumah sakit setelah masa perawatan memiliki angka kualitas hidup yang lebih baik dari sisi fungsional dan perbaikan gejala.¹⁸ Hal ini berbeda dengan hasil penelitian ini. Pasien yang mendapatkan layanan konversi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal memiliki lama pengobatan yang lebih pendek di rumah sakit, tetapi memiliki rata-rata kualitas hidup yang lebih rendah. Pasien yang cenderung tidak mengalami perbaikan kualitas hidup setelah menerima konversi antibiotik yaitu pasien dengan diagnosis ISK. Penyakit ISK memang berkaitan dengan penurunan kualitas hidup disebabkan gejala-

gejala yang timbul seringkali mengganggu waktu berkegiatan dan istirahat sehingga menyebabkan stres mental bagi pasien.^{19,20} Hal lain yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien yaitu kepatuhan terhadap terapi. Pasien yang patuh akan mendapatkan efikasi yang maksimal dari pengobatan sehingga kualitas hidupnya lebih baik.¹⁹ Pasien yang dirawat inap memiliki kepatuhan yang baik hingga 96%,²¹ sedangkan pasien rawat jalan yang memiliki kepatuhan yang baik terhadap pengobatan antibiotik hanya 75,6%.²² Hasil dari penelitian lain di Kanada menunjukkan bahwa pasien yang keluar dari rumah sakit menunjukkan ketidakpatuhan terhadap terapi dimulai saat 7 hari setelah keluar dari rumah sakit (28%) dan 30 hari setelah keluar dari rumah sakit (24%). Salah satu pengobatan yang termasuk dalam kategori ketidakpatuhan tersebut adalah antibiotik.²³ Pasien yang mengalami perbaikan klinis dan hilangnya gejala-gejala penyakit cenderung lebih tidak patuh untuk melanjutkan pengobatannya.²⁴ Kualitas hidup pasien yang lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan konversi antibiotik dapat terjadi akibat periode rawat inap yang lebih pendek, sehingga pasien merasakan perbaikan klinis dan cenderung lebih tidak patuh menjalani pengobatan.

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini, salah satunya hanya diteliti satu jenis antibiotik untuk dikonversi menjadi bentuk sediaan oral. Hal ini menyebabkan jumlah sampel penelitian menjadi terbatas. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui adanya kemungkinan mengenai diterapkannya konversi antibiotik lebih awal pada jenis antibiotik lain. Intervensi yang diterapkan juga tidak sebanding, yaitu pemberian antibiotik melalui rute oral dan intravena, sehingga tidak dilakukan *blinding*. Hal ini merupakan keterbatasan penelitian lainnya yang dapat menjadi salah satu faktor yang memengaruhi *outcome* penelitian dari sisi psikologis. Perlu penyempurnaan metode

intervensi apabila akan dilakukan penelitian sejenis di tempat lain dengan menggunakan jenis antibiotik yang sama.

Simpulan

Konversi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal dari seftriakson menjadi sefiksime mampu meningkatkan *outcome* ekonomi dan klinik pasien berdasarkan penurunan lama rawat inap dan penurunan biaya antibiotik yang dikeluarkan ($p < 0,05$). Pada *outcome* klinis yang berupa penurunan angka leukosit akhir, konversi antibiotik intravena ke rute per-oral lebih awal tidak memiliki pengaruh yang lebih baik. Konversi antibiotik intravena ke rute per-oral tidak berpengaruh terhadap peningkatan kualitas hidup yang dicapai pasien ($p > 0,05$).

Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan menggunakan dana BLU Universitas Jenderal Soedirman tahun anggaran 2017.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis, part 1: Causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–83.
2. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189621. doi: 10.1371/journal.pone.0189621
3. Sadikin ZD. Penggunaan obat yang rasional. *J Indon Med Assoc*. 2011;61(4):145–8.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pelayanan kefarmasian untuk terapi antibiotik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
5. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):188–99. doi: 10.1093/jac/dkp131.
6. Beeyene BA, Kassie GM. Current practice and barriers to an early antimicrobial conversion from intravenous to oral among hospitalized patients at Jimma University specialized hospital: Prospective observational study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2019;2019:7847354. doi: 10.1155/2019/7847354.
7. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):83–7. doi: 10.4103/0976-500X.130042
8. Luciana T, Andrajati R, Rianti A, Khan AH. Rational antimicrobial use in an Intensive Care Unit in Jakarta, Indonesia: A Hospital-based, cross-sectional study. *Trop J Pharm Res*. 2015;14(4):707–14. doi: 10.4314/tjpr.v14i4.21
9. Setiawan E, Felix H, Setiadi AP. Analysis of the utilization and cost of antibiotics at an intensive care unit in Surabaya. *Pharmaciana*. 2017;7(2):213–230. doi: 10.12928/pharmaciana.v7i2.6767
10. Corbett A, Dana J, Fuller M, Gallagher J, et al. Drug information handbook. Ohio: Lexi-comp; 2015.
11. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann B. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2011.
12. Hammad MA, Alakhali KM, Shaik Mohammad AS, Alqahtani RM, H.

- Alshhrany SH, Alhassan NM, et al. Prospective study on adherence and pharmacoconomics of antibiotic switching from intravenous to oral route. *J Pharm Res Clin Pract.* 2015;5(4):7–13.
13. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, Robays H, Vogelaers D, et al. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2043–6. doi: 10.1093/jac/dks145
 14. Park TY, Choi JS, Song TJ, Do JH, Choi S-H, Oh H-C. Early oral antibiotic switch compared with conventional intravenous antibiotic therapy for acute cholangitis with bacteremia. *Dig Dis Sci.* 2014;59(11):2790–6. doi: 10.1007/s10620-014-3233-0
 15. Masyithah L, Armenia N, Almahdy. Hubungan ketepatan switch therapy terhadap kesembuhan luka, lama rawatan dan biaya pengobatan antibiotik pasien apendisitis. *J Sains Farm Klin.* 2016;2(2):145–9. doi: 10.29208/jsfk.2016.2.2.69
 16. Ryan ET, Andreas J. Treatment and prevention of enteric (typhoid and paratyphoid) fever, 2018 [Accessed on: 14 December 2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-enteric-typhoid-and-paratyphoid-fever>
 17. Hammad OM, Hifnawy T, Omran D, Tantawi MAE, Girgis NI. Ceftriaxone versus chloramphenicol for treatment of acute typhoid fever. *Life Sci J.* 2011; 8(2):100–5.
 18. Nafteux P, Durnez J, Moons J, Coosemans W, Decker G, Lerut T, et al. Assessing the relationships between health-related quality of life and postoperative length of hospital stay after oesophagectomy for cancer of the oesophagus and the gastro-oesophageal junction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):525–33. doi: 10.1093/ejcts/ezt064.
 19. Alidjanov JF, Abdufattaev UA, Makhsudov SA, Pilatz A, Akilov FA, Naber KG, et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: Acute cystitis symptom score. *Urol Int.* 2014;92(2):230–6. doi: 10.1159/000356177
 20. Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: A patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(1):107–17. doi: 10.1080/14737167.2017.1359543
 21. Tumiwa NNG, Yamlean PVY, Citraningtyas G. Pelayanan informasi obat terhadap kepatuhan minum obat pasien geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *Pharmacon.* 2014;3(3):310–5.
 22. Wibowo R, Soediby S. Kepatuhan berobat dengan antibiotik jangka pendek di Poliklinik Umum Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. *Sari Pediatri.* 2008;10(3):171–6. doi: 10.14238/sp10.3.2008.171-6
 23. Fallis BA, Dhalla IA, Klemensberg J, Bell CM. Primary medication non-adherence after discharge from a general internal medicine service. *PLoS One.* 2013;8(5):e61735. doi: 10.1371/journal.pone.0061735
 24. Edi IGMS. Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pasien pada pengobatan: Telaah sistematis. *Medicamento.* 2015;1(1):1–8.

Efektivitas Pemberian Terapi Cairan Inisial Dibandingkan Terapi Cairan Standar WHO terhadap Lama Perawatan pada Pasien Demam Berdarah di Bangsal Anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul

Asnia Rahmawati^{1,4}, Dyah A. Perwitasari¹, Nurcholid U. Kurniawan^{2,3}

¹Program Studi Magister Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia,

²Staf Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Ahmad Dahlan,

Yogyakarta, Indonesia, ³KSM Ilmu Kesehatan Anak RS PKU Muhammadiyah

Bantul, Yogyakarta, Indonesia, ⁴UPTD Puskesmas Tamalanrea, Makassar, Indonesia

Abstrak

Demam berdarah *dengue* (DBD) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue*. Kasus DBD di Kabupaten Bantul pada tahun 2016 berjumlah 1.706 dengan 13 kematian. Salah satu kunci keberhasilan terapi pada pasien DBD adalah menjaga tercukupinya kebutuhan cairan pasien selama fase kritis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan pemberian terapi cairan inisial terhadap perbaikan klinis, laboratoris dan lama rawat inap dibandingkan terapi standar WHO pada pasien *dengue fever* (DF) dan *dengue hemorrhagic fever* (DHF) di bangsal anak RS PKU Muhammadiyah Bantul. Penelitian ini dilakukan di bangsal anak RS PKU Muhammadiyah Bantul pada bulan Februari sampai dengan Juni tahun 2018 menggunakan metode eksperimental *single blind randomised clinical trial* pada dua kelompok yaitu cairan standar WHO (n=24) dan cairan inisial (n=24). Hasil yang diukur yaitu luaran terapi suhu badan, hematokrit, trombosit dan lama rawat inap. Perbedaan antarkelompok dianalisis dengan *unpaired t-test* dan *Mann-Whitney*. Berdasarkan hasil penelitian, kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap rata-rata suhu badan dan hematokrit ($p>0,05$), sedangkan kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap rata-rata peningkatan trombosit dan lama rawat inap ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa kelompok cairan inisial memiliki rata-rata lama rawat inap lebih cepat $4,00\pm 0,7$ hari dibanding kelompok standar WHO yang disertai dengan peningkatan trombosit selama menjalani rawat inap. Simpulan dari penelitian ini adalah pemberian terapi cairan inisial tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap rata-rata suhu badan dan hematokrit, sedangkan efektivitas antara kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap rata-rata peningkatan trombosit dan lama rawat inap.

Kata kunci: Cairan inisial, demam berdarah *dengue*, hematokrit, lama rawat inap, suhu badan, trombosit

Effectiveness of Initial Fluid Therapy Compared to WHO Standard Therapy on the Length of Stay of Patients with Dengue Fever in Children's Ward PKU Muhammadiyah Bantul Hospital

Abstract

Dengue hemorrhagic fever (DHF) is an infectious disease caused by the dengue virus. The number of dengue cases in Bantul Regency in 2016 was 1,706 with 13 deaths. One of the keys to successful therapy in DHF patients is to maintain adequate fluid requirements for patients during the critical phase. This study aimed to determine differences in initial fluid therapy for clinical, laboratory improvement and length of stay compared to WHO standard therapy in dengue fever (DF) and DHF patients in pediatric ward PKU Muhammadiyah Bantul Hospital, Yogyakarta, Indonesia. This research was conducted in the pediatric ward of PKU Muhammadiyah Bantul Hospital in February 2018 to June 2018 using a single blind randomized clinical trial experimental method. Samples were divided into two groups, namely WHO standard fluid (n=24) and initial fluid (n=24). The results measured were body temperature, hematocrit, platelets and length of stay. Differences between groups were analyzed using unpaired t-test and Mann-Whitney. The two groups showed a significant difference toward the increase in platelets and length of stay ($p<0.05$). This suggests that the initial fluid group had an average length of stay 4.00 ± 0.7 days faster than the WHO standard group which was accompanied by an increase in platelets during hospitalization. In conclusion, the initial fluid therapy did not give a significant difference to the mean body temperature and hematocrit, while the effectiveness between the two groups showed a significant difference toward the increase in platelets and length of stay.

Keywords: Body temperature, dengue hemorrhagic fever, hematocrit, initial fluid, length of stay, platelets

Korespondensi: Asnia Rahmawati, S.Farm., Apt, Program Studi Magister Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, D.I. Yogyakarta 55164, Indonesia, *email:* asniahmawati91@gmail.com

Naskah diterima: 11 September 2018, Diterima untuk diterbitkan: 17 April 2019, Diterbitkan: 28 Juni 2019

Pendahuluan

Infeksi *dengue* merupakan sebuah penyakit menular yang menjangkit manusia dan banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Infeksi *dengue* ditularkan melalui nyamuk, khususnya jenis *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.¹ Berdasarkan data yang diperoleh dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1968 sampai dengan 2009, Indonesia merupakan salah satu negara di kawasan Asia Tenggara yang tercatat dengan angka kejadian DBD tertinggi. Angka kejadian DBD tersebut tercatat di 34 provinsi di Indonesia, yakni sebanyak 100.347 pasien DBD pada tahun 2014, yang di antaranya terdapat 907 pasien yang tidak dapat tertolong, sedangkan pada tahun 2015 terdapat peningkatan kejadian DBD menjadi 126.675 pasien dengan 1.229 pasien di antaranya meninggal dunia.²

Pada kasus DBD, untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, dibutuhkan pengobatan yang optimal. Salah satu terapi yang perlu diperhatikan adalah pemberian terapi cairan baik dari segi jenis, jumlah, serta kecepatan cairan untuk mencegah terjadinya perembesan plasma yang umumnya terjadi pada fase penurunan suhu di hari ke-3–6.³ Terjadinya kehilangan cairan pada ruang intravaskular dapat diatasi dengan pemberian salah satu jenis cairan seperti kristaloid (ringer laktat, ringer asetat, cairan salin) ataupun koloid.⁴ Penelitian uji klinis terkait pemberian cairan baik dari segi jumlah ataupun kecepatan masih sangat sedikit diperoleh.

Meskipun demikian, pemberian cairan yang cukup diharapkan mampu mengatasi kebocoran plasma yang terjadi pada ruang intravaskular. Menurut Chen *et al.* (2009), pada umumnya proses kebocoran plasma dan trombositopenia terjadi antara hari keempat hingga keenam sejak demam berlangsung.³ Selanjutnya, proses kebocoran plasma akan berkurang dan cairan akan kembali dari ruang interstitial ke intravaskular di hari ketujuh.

Oleh karena itu, interpretasi yang cermat dan penilaian pada data klinis dan laboratoris untuk manajemen kebutuhan cairan pasien DBD sangat penting untuk dilakukan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan pemberian terapi cairan inisial terhadap perbaikan klinis, laboratoris dan lama rawat inap dibandingkan terapi standar WHO pada pasien *dengue fever* (DF) dan *dengue hemorrhagic fever* (DHF) di bangsal anak Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul, Yogyakarta. Penelitian ini dapat menjadi masukan dalam menunjang pengobatan terkait pemberian terapi cairan inisial yang dapat digunakan dalam tatalaksana pasien DBD.

Metode

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain penelitian eksperimental *single blind randomised clinical trial*. Variabel penelitian terdiri dari variabel bebas (terapi cairan standar WHO dan cairan inisial) dan variabel terikat (pemeriksaan suhu badan, hematokrit, trombosit dan lama rawat inap). Adapun jenis cairan yang diberikan untuk kristaloid berupa ringer laktat, sedangkan untuk koloid berupa gelofusal, dan pemberian salah satu jenis cairannya disesuaikan dengan prosedur terapi cairan berdasarkan diagnosis dokter penanggungjawab terkait derajat keparahan demam berdarah pasien. Data pasien yang diperoleh merupakan data pasien yang berobat pada bulan Februari–Juni 2018 di bangsal anak RS PKU Muhammadiyah Bantul.

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien anak berusia 1 bulan sampai 18 tahun yang menderita DF (ICD-10: A90) dan DHF (ICD-10: A91) di RS PKU Muhammadiyah Bantul. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien dengan DBD yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien perempuan dan laki-laki usia 1 bulan sampai 18 tahun, pasien yang mendapat perawatan di IGD dan bangsal anak minimal 1 hari, data

laboratorium yang lengkap (trombosit dan hematokrit) tiap 24 jam, dan wali pasien bersedia mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi pasien rujukan dari rumah sakit lain yang telah mendapatkan terapi cairan awal DBD dan pasien yang mendapat rujukan ke tingkat rumah sakit yang lebih tinggi. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor 62/II/HREC/2018, izin penelitian dari Direktur Utama RS PKU Muhammadiyah Bantul beserta izin wali pasien (*informed consent*).

Pengambilan data dilakukan pada pasien yang telah mendapatkan terapi cairan standar WHO (6–7 mL/kgBB/jam) dan cairan inisial (10 mL/kgBB/15 menit). Pengukuran suhu badan dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit dan pengukuran suhu selanjutnya dilakukan minimal setiap 8 jam/hari selama menjalani perawatan, sedangkan pengukuran hematokrit dan trombosit dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit dan pengukuran selanjutnya dilakukan setiap 24 jam selama menjalani perawatan. Pengukuran lama rawat inap dihitung berdasarkan hari saat pasien

mulai diberikan cairan inisial/standar WHO hingga dinyatakan sembuh dan dibolehkan pulang oleh dokter penanggung jawab pasien.

Hasil

Karakteristik pasien yang menerima terapi cairan tersebut dapat dilihat pada Tabel 1. Diketahui bahwa perbandingan jenis kelamin pasien laki-laki dengan perempuan adalah 1:1. Pasien laki-laki mendominasi sebesar 66,7% pada penggunaan terapi cairan inisial sedangkan pasien perempuan mendominasi sebesar 66,7% pada penggunaan terapi cairan standar WHO ($p=0,021$). Sebesar 62,5% pasien didominasi oleh kelompok usia 0–60 bulan, sedangkan sisanya didominasi oleh kelompok usia 72–132 bulan yakni sebesar 29,2% dan kelompok usia 144–216 bulan sebesar 8,3% dengan $mean \pm SD$ 64,38 \pm 45,547 bulan. Pada penelitian ini, terdapat perbedaan usia pada antarkelompok ($p=0,005$). Data karakteristik pasien lainnya terdapat pada Tabel 1. Seluruh variabel tidak menunjukkan perbedaan antar kelompok ($p>0,05$). Tidak adanya perbedaan antarkelompok menunjukkan adanya kemiripan karakteristik pasien penelitian yang tinggi.

Tabel 1 Karakteristik Pasien *Dengue Fever* (DF)/*Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF)

Karakteristik	Keterangan	Jumlah Total n (%)	Standar WHO	Cairan Inisial	Nilai p
			n (%)	n (%)	
Jenis kelamin	Laki-laki	24 (50,0)	8 (33,3)	16 (66,7)	0,021a*
	Perempuan	24 (50,0)	18 (66,7)	8 (33,3)	
Usia (bulan)	0–60	30 (62,5)	12 (40)	18 (60,0)	0,005b*
	72–132	14 (29,2)	8 (57,1)	6 (42,9)	
	144–216	4 (8,3)	4 (100,0)	0 (0,0)	
	<i>Mean</i> \pm <i>SD</i> (bulan)	64,38 \pm 45,547	82,50 \pm 48,934	46,25 \pm 34,045	
Suhu awal	<i>Mean</i> \pm <i>SD</i> ($^{\circ}$ C)	-	37,57 \pm 1,15	37,04 \pm 0,65	0,054b
Penyakit penyerta	Ada	20 (41,7)	9 (37,5)	11 (45,8)	0,558a
	Tidak ada	28 (58,3)	15 (62,5)	13 (54,2)	
Antipiretik	Tidak ada	20 (41,7)	9 (37,5)	11 (45,8)	0,558a
	Ada (IV)	28 (58,3)	15 (62,5)	13 (54,2)	
Diagnosis penyakit	DF	38 (79,2)	18 (75)	20 (83,3)	0,477a
	DHF	10 (20,8)	6 (25)	4 (16,7)	

^aUji *Chi-square*, ^bUji *unpaired t-test*, **Significant p-value*

Tabel 2 Efektivitas Terapi Cairan terhadap Luaran Terapi Suhu Badan

Hari Demam	Suhu Badan		Nilai p
	Standar WHO (n=24)	Cairan Inisial (n=24)	
Demam hari ke-4			
Mean±SD	37,4±0,8	37,2±0,5	0,258 ^a
n (%)	24 (100,0)	24 (100,0)	
Demam hari ke-5			
Mean±SD	37,0±0,5	36,8±0,3	0,134 ^b
n (%)	24 (100,0)	24 (100,0)	
Demam hari ke-6			
Mean±SD	36,7±0,4	36,8±0,4	0,605 ^b
n (%)	24 (100,0)	24 (100,0)	
Demam hari ke-7			
Mean±SD	36,7±0,5	36,7±0,2	0,594 ^b
n (%)	21 (87,5)	19 (79,2)	
Demam hari ke-8			
Mean±SD	36,8±0,6	36,6±0,2	0,462 ^a
n (%)	13 (54,2)	5 (20,8)	

^aUji *unpaired t-test*, ^bUji *Mann-Whitney*

Berdasarkan Tabel 2, hasil uji *unpaired t-test* dan *Mann-Whitney* menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang artinya secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna antara penggunaan terapi cairan standar WHO dan cairan inisial terhadap suhu badan. Menurut teori, pada fase kritis, terutama hari ke-5 demam, suhu badan akan mengalami penurunan sekitar $\leq 37,5$ °C.¹ Pada penelitian ini, data yang diambil yakni rata-rata suhu badan pasien di hari ke-5 demam, dan diketahui bahwa suhu pasien yang menggunakan cairan standar WHO berkisar 37,0 °C, sedangkan yang menggunakan cairan inisial berkisar 36,8 °C.

Berdasarkan Tabel 3, hasil uji *unpaired t-test* menunjukkan nilai $p > 0,05$, yang artinya secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara penggunaan terapi cairan standar WHO dan cairan inisial terhadap hematokrit. Berdasarkan teori, fase kritis DBD, yaitu periode kebocoran plasma dimulai saat transisi dari fase febris ke fase afebris yang ditandai dengan peningkatan hematokrit, terjadi pada hari ke-3-6. Pengambilan data dilakukan pada fase kritis (terutama hari ke-3-6 demam), dan diperoleh nilai hematokrit

pada pasien penelitian ini rata-rata 37,7%. Nilai hematokrit minimal yang menggunakan cairan standar WHO yaitu 28% dan hematokrit maksimal 46,6%, sedangkan pada pasien yang mendapat terapi cairan inisial, nilai hematokrit minimal dan maksimal sebesar 31,9% dan 41,8%.

Trombositopenia merupakan salah satu kriteria penting yang digunakan sebagai indikator potensial tingkat keparahan klinis DBD. Trombositopenia merupakan kondisi yang menggambarkan penurunan trombosit. Kadar trombosit sebesar $< 50.000/\text{mm}^3$ disebut trombositopenia berat, sedangkan 50.000–100.000/ mm^3 disebut trombositopenia sedang.⁵ Pada penderita DBD, jumlah trombosit sebesar $\leq 100.000/\mu\text{L}$ umumnya ditemukan pada hari ke-3 sampai ke-7.⁶

Hasil dari uji *unpaired t-test* menunjukkan nilai $p < 0,05$, artinya secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna antara penggunaan terapi cairan standar WHO dan cairan inisial terhadap peningkatan trombosit setiap pengukuran 24 jam (Tabel 3). Hal tersebut didukung oleh perbedaan rata-rata trombosit pada demam hari ke-5, sebesar $34,21 \times 10^3/\mu\text{L}$,

Tabel 3 Efektivitas Terapi Cairan terhadap Luaran Terapi Hematokrit dan Trombosit

Hari Demam	Hematokrit			Trombosit		
	Standar WHO	Cairan Inisial	Nilai p	Standar WHO	Cairan Inisial	Nilai p
	(n=24)	(n=24)		(n=24)	(n=24)	
Demam hari ke-4						
Mean±SD	37,7±4,8	37,0±3,0	0,560 ^a	135,9±45,4	159,7±32,4	0,004 ^{a*}
n (%)	24 (100,0)	24 (100,0)		24 (100,0)	24 (100,0)	
Demam hari ke-5						
Mean±SD	37,0±4,2	35,1±2,4	0,060 ^a	114,8±45,6	149,0±37,9	0,007 ^{a*}
n (%)	24 (100,0)	24 (100,0)		24 (100,0)	24 (100,0)	
Demam hari ke-6						
Mean±SD	37,0±4,3	35,0±2,6	0,055 ^a	113,5± 45,4	154,4±32,4	0,009 ^{a*}
n (%)	24 (100,0)	23 (95,8)		24 (100,0)	23 (95,8)	
Demam hari ke-7						
Mean±SD	36,1±4,9	37,5±3,4	0,403 ^a	108,0±56,7	157,0±38,6	0,012 ^{a*}
n (%)	17 (70,8)	13 (54,2)		17 (70,8)	13 (54,2)	
Demam hari ke-8						
Mean±SD	35,5±4,6	38,3±4,9	0,361 ^a	98,3±60,4	183,3±37,5	0,039 ^{a*}
n (%)	12 (50,0)	3 (12,5)		12 (50,0)	3 (12,5)	

^aUji unpaired t-test, *Significant p-value

menunjukkan bahwa trombosit penggunaan terapi cairan inisial meningkat lebih cepat setelah melewati 48–72 jam dari masa kritis, yakni perbedaan rata-rata trombosit demam hari ke-8 sebesar 49,00x10³/μL.

Berdasarkan Tabel 4, dapat diketahui bahwa analisis uji unpaired t-test bernilai p=0,004, yang secara statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara penggunaan terapi cairan standar WHO dibandingkan cairan inisial terhadap hasil lama rawat inap pasien DF/DHF. Hasil mean±SD menunjukkan bahwa lama perawatan di rumah sakit pasien yang diberikan cairan inisial lebih cepat 4 hari dengan simpang baku 0,7, sedangkan pasien yang diberikan terapi cairan standar WHO memiliki lama rawat inap selama 4,96 hari dengan simpang baku 1,4.

Pembahasan

Hasil penelitian yang diperoleh mengenai gambaran subjek terhadap jenis kelamin pada kedua kelompok baik laki-laki atau perempuan menunjukkan perbandingan yang tidak jauh berbeda. Hasil tersebut menunjukkan bahwa suatu faktor risiko terjadinya infeksi bukanlah disebabkan oleh jenis kelamin. Hal ini didukung hasil penelitian Zumaroh *et al.* (2015) yang menyatakan perbandingan anak lelaki yang terkena DBD tidak jauh berbeda dengan anak perempuan, yakni 1,2:1.⁷

Hasil penelitian Kulkarni *et al.* (2010) di India menunjukkan bahwa pasien yang paling banyak dirawat akibat virus dengue adalah pasien kelompok usia 6–12 tahun.⁸ Hal ini diperkuat dengan hasil penelitian

Tabel 4 Efektivitas Terapi Cairan Terhadap Luaran Terapi Lama Rawat Inap

Kelompok	Lama Rawat Inap		Nilai p
	n	Mean±SD	
Standar WHO	24	4,96±1,4	0,004 ^{a*}
Cairan Inisial	24	4,00±0,7	

^aUji unpaired t-test, *Significant p-value

yang dilakukan Setiawati (2011) di RSUP Persahabatan dan RSUD Budhi Asih Jakarta yang menyatakan bahwa usia yang rentan terinfeksi DBD terbanyak adalah anak usia sekolah, yakni berjumlah 39 anak (65%).⁶ Menurut Syahribulan *et al.* (2012), untuk mendapatkan protein yang dibutuhkan dalam proses pematangan telur melalui darah yang dihisap dari *host*, nyamuk betina *Aedes* akan aktif terbang pada saat anak-anak biasanya beraktivitas di luar rumah, yakni pagi hari antara pukul 08.00–12.00 WIB dan sore hari pukul 15.00–17.00 WIB.^{9,10}

Pada hasil penelitian ini, rata-rata keluarga pasien DF/DHF akan membawa anaknya ke rumah sakit setelah menjalani pengobatan sendiri atau ke dokter pribadi minimal pada hari ke-3 demam dan maksimal pada hari ke-5 demam. Hal ini didukung dengan hasil penelitian Nugraha dan Widijatmoko (2010) bahwa pengambilan sampel darah paling banyak dilakukan pada hari ke-4 demam, yakni sebanyak 26,92%.¹¹ Terapi pengobatan pasien DBD pada dasarnya terdiri atas dua jenis, yakni terapi suportif dan simptomatik. Pengobatan dengan pemberian terapi cairan pengganti, contohnya cairan intravena, disebut sebagai terapi suportif, sedangkan pemberian terapi antipiretik, misal parasetamol, dikenal dengan terapi simptomatik.³

Demam yang terjadi pada kasus infeksi *dengue* dikenal dengan istilah pelana kuda. Ketika awal sakit, pasien mengalami demam tinggi akibat viremia selama 2 hari, kemudian akan terjadi penurunan suhu tubuh yang biasanya terjadi pada demam hari ke-4 dan ke-5 yang disebut sebagai fase kritis. Fase ini disebabkan oleh replikasi virus sehingga tubuh menjadi terhindar dari respon imun. Sitokin yang dihasilkan menjadi berkurang dan selanjutnya akan bertambah kembali jika proses replikasi tersebut telah selesai. Pada hari ke-6 demam, virus *dengue* akan siap dikeluarkan melalui proses lisis sel dan suhu tubuh akan meningkat kembali, namun tidak

tinggi seperti ketika awal infeksi, sebab tubuh telah membentuk antibodi spesifik sehingga tubuh mampu mengatasi virus tersebut. Akan tetapi, jika fase kritis tidak dapat teratasi, terjadi syok yang ditandai dengan penurunan suhu badan di bawah normal sehingga tubuh pasien akan terasa dingin apabila disentuh.

Pada penelitian ini, rata-rata suhu tubuh pasien hari ke-4 dan ke-5 demam mengalami penurunan yang menandakan terjadinya fase kritis pada pasien DF/DHF, yakni berkisar 37,4 °C dan 37,2 °C pada pasien kelompok pengguna cairan standar WHO, dan berkisar 37,2 °C dan 36,8 °C pada pasien kelompok cairan inisial. Menurut WHO (2011), pasien yang dapat bertahan setelah 24 hingga 48 jam masa kritis akan mengalami reabsorpsi cairan kompartemen ekstrasvaskuler secara bertahap dalam 48 hingga 72 jam yang ditandai dengan stabilnya status hemodinamik. Hal tersebut didukung oleh hasil *mean*±*SD* suhu badan saat memasuki fase pemulihan, yakni demam hari ke-6 sampai ke-8, menunjukkan bebas demam pada penggunaan terapi cairan inisial dan terapi cairan standar WHO, walaupun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p>0,05$).

Pada DBD, terjadinya infeksi virus *dengue* akan merangsang terjadinya respon tubuh imun spesifik yang lalu membentuk ikatan (kompleks) dengan virus. Ikatan ini akan mengaktifkan komplemen seperti mediator C3a dan C5a yang memengaruhi sel endotel vaskuler dan menimbulkan perembesan plasma.¹² Terjadinya kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular akan mengakibatkan terjadinya peningkatan nilai hematokrit.⁴ Hemokonsentrasi akibat perembesan plasma dapat ditentukan berdasarkan peningkatan nilai hematokrit. Salah satu tanda/bukti awal peningkatan hematokrit yakni nilai berada sebesar 10–15% di atas *baseline*.⁴ Menurut WHO (2011), jika pasien selamat pada 24–48 jam di fase kritisnya, akan terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular selama 48–72 jam.

Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini: nilai maksimal hematokrit yang diperoleh setelah 72 jam mendapatkan terapi cairan menunjukkan bahwa nilai hematokrit pasien kelompok penggunaan terapi cairan inisial (39%) menurun lebih cepat dibandingkan dengan kelompok penggunaan terapi cairan standar WHO (48%) walaupun tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Nilai hematokrit kembali stabil saat memasuki fase pemulihan pada demam hari ke-7 dan 8 dengan nilai hematokrit pasien kelompok cairan standar WHO yaitu 36,1% dan 35,5%, dan kelompok cairan inisial sebesar 37,5% dan 38,2%.

Berdasarkan penelitian ini, pasien mampu melewati masa kritis dan terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok penggunaan terapi cairan inisial dan terapi cairan standar WHO terhadap perubahan rata-rata peningkatan trombosit selama pasien dirawat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sari *et al.* (2017) pada pasien DHF dengan disertai syok memperoleh rata-rata trombosit $52,382 \text{ sel/mm}^3$ yang terjadi pada hari ke-3 demam dan peningkatan trombosit terjadi pada hari ke-7 demam.¹³ Masa viremia hanya berlangsung selama 5–7 hari. Jika pasien mampu melewati masa kritis, setelah 48–72 jam dari masa kritis, cairan ekstrasvasi akan masuk kembali ke dalam intravaskular dan jumlah trombosit pasien secara alami akan meningkat hingga lebih dari $150.000/\mu\text{L}$ dalam waktu 2–3 hari setelah masa kritis⁴.

Secara umum, lama perjalanan penyakit DBD adalah 7–10 hari. Selama pengambilan sampel, rata-rata keluarga pasien membawa anaknya ke rumah sakit untuk melakukan pengobatan minimal pada hari ke-3 demam dan maksimal di hari ke-5 demam. Hal ini diperkuat dengan rata-rata lama rawat inap pasien DBD yang diperoleh pada penelitian ini, yakni 4,48 hari. Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Divy *et al.* (2018) di RSUP Sanglah yang memperoleh hasil rata-rata lama rawat inap pasien DBD

yakni 4,3 hari.¹⁴

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini, salah satunya pasien DF/DHF dianggap sama dari segi tingkat keparahannya (*grade* I, II, III, IV). Selain itu, jumlah sampel penelitian ini pun terbatas. Oleh karena itu, untuk mendapatkan sampel minimum yang lebih banyak, diperlukan peningkatan *power* penelitian.¹⁵

Simpulan

Efektivitas terapi cairan standar WHO dan terapi cairan inisial secara statistik tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap perbaikan klinis (suhu badan) dan nilai hematokrit ($p > 0,05$); dan menunjukkan perbedaan bermakna terhadap peningkatan trombosit dan penurunan lama rawat inap ($p < 0,05$).

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada segenap tim peneliti (dokter jaga IGD, apoteker, perawat) dan pegawai staf RS PKU Muhammadiyah PKU Bantul Yogyakarta yang telah membantu dalam pengambilan data penelitian.

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. Candra A. Demam berdarah dengue: Epidemiologi, patogenesis, dan faktor

- risiko penularan. *Aspirator*. 2010;2(2): 110–9.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi DBD di Indonesia [diunduh November 2017]. Tersedia dari: http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/info_datin/infodatindbd2016
 3. Chen K, Pohan HT, Sinto R. Diagnosis dan terapi cairan pada demam berdarah dengue. *Medicinus*. 2009;22(1):3–7.
 4. World Health Organization. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. India: WHO Press; 2011.
 5. Cahyani M, Tjeng WS, Khotimat S. Hubungan antara peningkatan nilai hematokrit, derajat trombositopenia, dan status gizi lebih dengan kejadian syok pada pasien demam berdarah dengue anak di RSUD Abdul Wai-Iab Sjahranie Samarinda. *J Kedokt Mulawarman*. 2018; 4(1):21–8.
 6. Setiawati S. Analisis faktor-faktor risiko terjadinya dengue syok sindrom (DSS) pada anak dengan demam berdarah dengue (DBD) di RSUP Persahabatan dan RSUD Budhi Asih (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.
 7. Zumaroh. Evaluasi pelaksanaan surveilans kasus demam berdarah dengue di Puskesmas Putat Jaya berdasarkan atribut surveilans. *Epidemiologi*. 2015;3(1):82–94.
 8. Kulkarni MJ, Sarathi V, Bhalla V, Shivpuri D, Acharya U. Clinico-epidemiological profile of children hospitalized with dengue. *Indian J Pediatr*. 2010;7:1103–7. doi: 10.1007/s12098-010-0202-2.
 9. Syahribulan, Biu FM, Hassan MS. Waktu aktivitas menghisap darah nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* di Desa Pa'lanassang Kelurahan Barombong Makassar Sulawesi Selatan. *J Ekologi Kesehatan*. 2012;11(4):306–14.
 10. Pranata IWA, I Gusti AA. Gambaran pola penatalaksanaan demam berdarah dengue (DBD) pada anak di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Buleleng tahun 2013. *E-Jurnal Medika*. 2017;6(5):21–7.
 11. Nugraha J, Widijatmoko TE. Peran antigen Ns1 dengue terhadap penghitungan trombosit dan penampakan (manifestasi) klinis penjangkitan/penularan (infeksi) virus dengue. *Indones J Clin Pathol Med Laboratory*. 2010;16(3):110–7. doi: 10.24293/ijcpml.v16i3.1038
 12. Sudjana P. Diagnosis dini penderita demam berdarah dengue dewasa. *Buletin Jendela Epidemiologi*. 2010;2:21–5.
 13. Sari RC, Kahar H, Puspitasari D. Pola jumlah trombosit pasien infeksi virus dengue yang dirawat di SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Sari Pediatri*. 2017;19(1):1–6. doi: 10.14238/sp19.1.2017.1-6
 14. Divy NPA, Sudarmaja IM, Swastika IK. Karakteristik penderita demam berdarah dengue (DBD) di RSUP Sanglah Bulan Juli-Desember tahun 2014. *E-Jurnal Medika*. 2018;7(7):1–7.
 15. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi ke-5. Jakarta: Sagung Seto; 2014.

Comparison of Effects of the Hypoglycemia Management Protocol with 40% Dextrose Concentrated Solution to the Post-correction Blood Sugar Response through Intravenous Infusion and Intravenous Bolus

Yuriani¹, Retnosari Andarajati¹, Laurentius A. Pramono²

¹Faculty of Pharmacy, University of Indonesia, Depok, Indonesia

²Department of Internal Medicine, Atma Jaya Hospital, Jakarta, Indonesia

Abstract

Hypoglycemic patients who receive 40% dextrose (D40%) concentrated solution in the correction process need to avoid excessive blood glucose spikes. Administration of D40% was found in two different ways, through intravenous infusion (iv infusion) and intravenous bolus (iv bolus) and the effects of both types of administration were unknown. The purpose of this study was to compare the effect of a hypoglycemia treatment protocol using D40% concentrated solution to the post-correction blood sugar response through iv infusion and iv bolus at two different hospitals with two distinct protocols. This comparative analytical cross-sectional study was conducted retrospectively at St. Carolus Hospital (D40% iv infusion group) and Bella Hospital (D40% iv bolus group). Blood glucose responses, in form of coefficient of variation and degree of overcorrection, were compared between groups. The overall median blood glucose response was 69.5 (3–195) mg/dL for iv infusion group (n=60) and 77 (15–249) mg/dL for iv bolus group (n=62) (p=0.259). The coefficient of variation with iv infusion and iv bolus group were 47.18% and 52.75%, respectively. The median of degree of overcorrection in iv infusion group was lower compared with iv bolus group, 10% (0–138%) versus 23% (0–195%), respectively. Both D40% protocols did not have a significant correlation with the degree of overcorrection (Mann-Whitney test; p=0.099). D40% iv infusion and bolus administration had no effect to the post-correction blood sugar response.

Keywords: Blood glucose, dextrose 40%, hypoglycemia, intravenous bolus, intravenous infusion

Perbandingan Efek Protokol Manajemen Hipoglikemia dengan Larutan Pekat Dekstrosa 40% secara Intravena Infus dan Intravena Bolus terhadap Respon Gula Darah Pascakoreksi

Abstrak

Pasien hipoglikemia yang menerima larutan pekat dekstrosa 40% (D40%) dalam proses koreksinya perlu menghindari lonjakan gula darah yang berlebih. Cara pemberian D40% diberikan dengan dua cara yang berbeda yaitu melalui intravena infus (iv infus) dan intravena bolus (iv bolus), dan efek dari kedua jenis pemberian tersebut belum diketahui. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan efek protokol manajemen hipoglikemia dengan larutan pekat D40% secara iv infus dan iv bolus terhadap respon gula darah pascakoreksi di dua rumah sakit dengan protokol yang berbeda. Penelitian analitik komparatif secara potong lintang ini dilakukan secara retrospektif di RS St. Carolus (kelompok iv infus D40%) dan RS Bella (kelompok iv bolus D40%). Respon gula darah, dalam bentuk koefisien variasi dan derajat overkoreksi, dibandingkan antara kedua kelompok. Median kenaikan gula darah pada kelompok iv infus D40% 69,5 (3–195) mg/dL (n=60 pasien) dan kelompok iv bolus D40% 77 (15–249) mg/dL (n=62 pasien) (p=0,259). Koefisien variasi dengan iv infus adalah 47,18% dan iv bolus 52,75%. Median derajat overkoreksi iv infus D40% lebih rendah dibandingkan iv bolus D40%, dengan masing-masing 10% (0–138%) dan 23% (0–195%). Kedua cara pemberian D40% tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan derajat overkoreksi (uji *Mann-Whitney*; p=0,099). Pemberian iv infus dan bolus D40% tidak memiliki pengaruh terhadap respon gula darah pascakoreksi.

Kata kunci: Dekstrosa 40%, gula darah, hipoglikemia, intravena bolus, intravena infus

Correspondence: Yuriani, M.Farm., Apt., Faculty of Pharmacy, University of Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, email: yurianijoe@yahoo.com

Submitted: 8th May 2019, Accepted: 24th June 2019, Published: 28th June 2019

Introduction

Both glucose spikes^{1,2} and blood glucose fluctuation³⁻⁵ have been proven through a series of studies to be capable of increasing oxidative stress and more dangerous than the conditions of persistent hyperglycaemia. It is therefore necessary for finding hypoglycaemia treatment protocol that is not only to ensure hypoglycaemia resolution, but also to avoid excessive post-correction blood sugar response. Hypoglycaemia treatment protocol endorsed by The Indonesian Society for Endocrinology (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia or PERKENI) was to give 20% dextrose (D) as much as 50 mL (if forced, D40% can be given as much as 25 mL), followed by D5% or D10% infusion.⁶ In fact, there are two different ways found in giving D40%, as the only dextrose concentrated solution available in Indonesia, to hypoglycaemic patients, through intravenous (iv) infusion and bolus. The recommendation differs from the latest guideline by Joint British Diabetes Societies, that is to give 75–100 mL of D20% for 15 minutes.⁷

The search of previous literature showed various potential strategies in optimizing the management of hypoglycemia. Experimental research by Moore *et al.* compared the use of 10% and 50% dextrose solution for treatment of hypoglycemia in pre-hospital setting. There was no difference in time to reach full awareness with the two types of solution.⁸ A subsequent research conducted by Kiefer *et al.* (2014) proved that the use of D10% in the management of hypoglycemia had little or no short-term decay in subsequent blood glucose values.⁹ As it has been known that the speed of giving dextrose solution also needs to pay attention to the body's ability to carry out the oxidation process,¹⁰ we could then hypothesize that by giving D40% at a slower rate, that is through iv infusion, there would be less glucose spike while still achieving the resolution of hypoglycaemia. This study

aims to compare the effect of a hypoglycemia treatment protocol using D40% concentrated solution to the post-correction blood sugar response through iv infusion and bolus at two different hospitals with two distinct protocols in Indonesia.

Methods

This was a comparative cross-sectional study conducted at St. Carolus Hospital (D40% iv infusion group) and Bella Hospital (D40% iv bolus group). This study had been ethically approved by Research Ethic Committee from Faculty of Medicine Universitas Indonesia (10343/UN2.F1/ ETIK/2018).

Adult patients were included if they were admitted to the emergency department (ED) or inpatient wards with hypoglycemia receiving D40%. For iv infusion group, D40% must be diluted with NaCl 0.9% to ensure the same amount of dextrose given between groups. Dilution with NaCl 0.9% resulted in less concentrated dextrose solution. Hence, it was acknowledged that the solution was no longer 40% in concentration, but the total amount of dextrose given, 20 grams, was still the same between the compared groups. Patients were excluded if admitted for diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state, currently in pregnancy, and suffered from refractory hypoglycemia. A review of the electronic medical record was done between January 2016 and December 2018 for iv infusion group and between January 2014 and December 2018 for iv bolus group. Patient information collected included age, sex, use of D10% after initiation of D40%, time to recheck blood glucose, use of insulin, insulin secretagogue, other oral antidiabetic drugs (OAD), chronic kidney disease (CKD), liver disease, and status of recurrent hypoglycaemia, and were assessed as confounders. CKD was defined as creatinine >2 mg/dL within 24 hours up to the time of the event or requiring ongoing

dialysis or diagnosis of with CKD stage III, IV, or V on the medical record. Liver disease was defined as diagnosis of cirrhosis or acute fulminant hepatitis on the medical record.

The primary outcome was blood glucose response, in form of coefficient of variation and degree of overcorrection. The coefficient of variability defined as standard deviation/mean blood glucose and the degree of overcorrection defined as (first blood glucose value after treatment-100 mg/dL)/100. Using a conservative estimate of the confidence interval, we chose to target 120 patients (60 patients per group) to provide us with a 95% confidence level and confidence interval of ±5%. For statistical analysis, data that did not have parametric distribution were analyzed using a Chi-Square test, Fisher’s exact test, or Mann–Whitney U test as indicated. Confounding variables were analyzed via multivariate logistic regression. All statistical analysis was conducted via IBM SPSS.

Results

A total of 70 patients who received iv infusion D40% and 74 patients who received iv bolus D40% were eligible for the study inclusion (Figure 1). Further matching of variable of time to recheck blood glucose (1st; 1.5th; 2nd hour) was done on both groups. The management of hypoglycaemia using D40% concentrated solution varied between subject in this study. The use of D40% varied from 10, 20, 30, and 40 grams of dextrose. This study used 20 grams of D40% data as the majority data to be processed statistically. It was notable that for the iv infusion group, the concentration of dextrose given was no longer 40% due to dilution with 0.9% normal saline. The term D40% iv infusion was still used to depict the same amount of dextrose given between compared groups, that was 20 grams of dextrose.

As a result, 122 patients were included for final analysis. Baseline patient characteristics

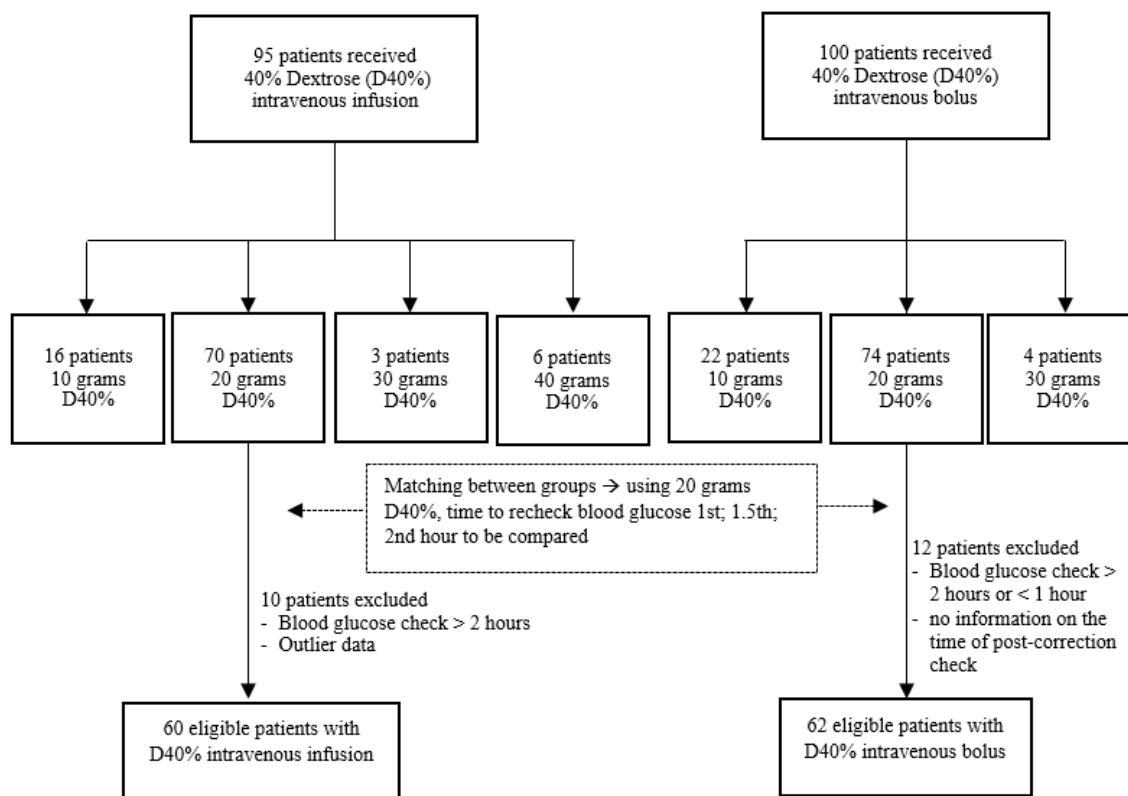


Figure 1 Patient Selection

Table 1 Patient Characteristics

Characteristics	Category	D40%	D40%	p-value
		Intravenous Infusion (n=60)	Intravenous Bolus (n=62)	
Age	Adult (18-<60 years)	13	25	0.026
	Geriatric (>60 years)	47	37	
Sex	Male	30	26	0.468
	Female	30	36	
D10% Infusion	Not using D10% infusion	45	17	<0.001
	Using D10% infusion	15	45	
Time to Recheck	2 hours	21	16	0.453
	1.5 hours	8	12	
	1 hour	31	34	
Insulin	Not using insulin	40	51	0.048
	Using insulin	20	11	
Insulin Secretagogue	Not using insulin secretagogue	31	24	0.203
	Using insulin secretagogue	29	38	
Oral Antidiabetics (OAD)	Not using OAD	41	29	0.018
	Using OAD	19	33	
Diabetes Mellitus (DM) Status	No DM	6	4	0.475
	DM	54	58	
Chronic Kidney Disease (CKD)	No CKD	23	34	0.073
	CKD	37	28	
Liver Disease	No liver disease	56	60	0.38
	Liver disease	4	2	
Recurrent Hypoglycemia	No recurrent hypoglycemia	49	47	0.429
	Recurrent hypoglycemia	11	15	

Note: n=number of patients; Diabetes mellitus (DM) status=type 2 DM; Chronic kidney disease (CKD)=creatinine >2 mg/dL within 24 hours up to the time of the event or requiring ongoing dialysis or diagnosis of with CKD stage III, IV, or V; Liver disease=cirrhosis or acute fulminant hepatitis; Recurrent hypoglycemia=history of hypoglycaemia prior to the event

were presented on Table 1. The majority of patient in both groups were diabetics (54 patients iv infusion vs 58 patients iv bolus, 90% vs 93.5%). All those diabetics were type 2 DM since no type 1 DM was found in this study. Length of iv infusion in this study was 15 minutes, as it was the protocol of using D40% in St. Carolus Hospital.

The majority of patient in this study were given D10% infusion following D40%. Patients with D10% were given before D40% were excluded. Iv D40% infusion at St. Hospital Carolus was not given at the same time with D10%. It was written in the medical

record that D10% infusion was installed after the D40% infusion was used up. The infusion drip of D10% in each patient in both hospitals varied, consisting of D10% per 8 hours and per 12 hours, with the decision to terminate infusion depending on blood sugar testing in the following hours. The glucometer used by each hospital is different, with Terumo® at St. Carolus Hospital and Accucheck® at Bella Hospital.

The endpoint comparisons were presented in Table 2. The difference or increase in blood sugar before and after correction was expressed as change in blood glucose (change in BG).

Table 2 Endpoint Comparison

	D40% Intravenous Infusion (n=60)	D40% Intravenous Bolus (n=62)	p-value
Change in Blood Glucose [median (min-max)]	69.5 (3–195)	77 (15–249)	0.259 ^a
Coefficient of Variation	47.18%	52.75%	
Degree of Overcorrection [median (min-max)]	10% (0–138%)	23% (0–195%)	0.099 ^a

Note: n=number of patients; a=Mann-Whitney test; Change in blood glucose=difference in blood sugar before and after correction with D40% (mg/dL); Coefficient of variation=standard deviation/mean blood glucose (%); Degree of overcorrection=(first blood glucose value after treatment – 100 mg/dL)/100 (%); for hypoglycaemic value that was less than 100 mg/dL posttreatment, the degree of overcorrection was expressed as a value of 0

The overall median of change in BG was 69.5 (3–195) mg/dL for iv infusion group (n=60) and 77 (15–249) mg/dL for iv bolus group (n=62) (p=0.259). The change in BG also became the basis for calculating the coefficient of variation. The coefficient of variation with iv infusion and iv bolus group were 47.18% and 52.75%, respectively. The degree of overcorrection was calculated if post-correction blood glucose exceeded 100 mg/dL. If the patient’s post-correction blood sugar did not exceed 100 mg/dL, then the degree of overcorrection was expressed as a value of 0. The median of degree of overcorrection in iv infusion group was lower compared with iv bolus group, 10% (0-138%) versus 23% (0–195%), respectively. The degree overcorrection in these patients was also defined categorically and then analysed the proportion and relationship between the way of administering D40% and overcorrection of blood sugar by Chi-Square test. This analysis was as shown in the Table 3. The proportion of the prevalence of blood sugar overcorrection in the iv bolus group was 45/62 (72.6%) vs iv infusion group was 38/60 (63.3%). The risk of patients in the iv bolus group to

experience blood sugar overcorrection was higher compared to the iv infusion group, with prevalence ratio (PR) of 1.15 and 95% CI 0.896–1.465. Statistically by Chi-square test, the incidence of blood sugar overcorrection between groups did not differ significantly, with a p-value=0.274.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study which compares the effect on D40% administration, intravenous infusion and bolus, to blood sugar response in hypoglycaemic patients. The time to recheck blood sugar in this study was not the same as the recommendation of PERKENI, which was 15 minutes after correction.⁶ Time to recheck blood glucose in this study was carried out varied at the 1st hour, 1.5th hour and 2nd hour. The retrospective study by Bilhimeret *et al.* at University of Rochester Teaching Hospital provided an overview of the management of hypoglycemia in the ED.¹¹ The median time for blood sugar examination after intravenous bolus administration of 50% dextrose solution was 22 (IQR 8–44) minutes. The time of rechecking might also depend on

Table 3 Proportion of Overcorrection Events

Variable	D40% Intravenous Bolus (n)	D40% Intravenous Infusion (n)	PR (CI 95%)	p-value
Overcorrection	45	38	1.15	0.274 ^a
Without overcorrection	17	22	(0.896–1.465)	

Note: n=number of patients; a=Chi-Square test; PR=prevalence ratio; CI=confidence interval

the bustle of the staff. Therefore, it could be understood that difference in rechecking time would occur anywhere else.

Previous study examining serum glucose changes after administration of D50% in diabetic patients admitted to ED varied from 37 to 379 mg/dL.¹² The median change in BG in this study was 69.5 mg/dL and 77 mg/dL the iv infusion group and iv bolus group, respectively. Dextrose infusion rate needs to consider the rate of glucose oxidation. Dextrose's oxidation can be reduced in patients with hypermetabolic conditions, patients with diabetes, elderly patients, and interaction with concurrent medications.¹³ Most of the studied patient population was diabetics, yet we did not find any difference regarding their blood sugar response compared to non-diabetics. No difference was also found between elderly in comparison with adult patient population. Result of this comparative study was unable to explain the correlation between D40% rate of administration to blood sugar response. We could only state that the variability of glucose rise was less in iv infusion group, while change in BG was not statistically different between groups.

This study tried to find better protocols to reduce blood sugar spike. The term degree of overcorrection, with a threshold of 100 mg/dL, was used to describe an increase in post-correction blood glucose regardless of the initial blood sugar value at the time of hypoglycaemia. The limit of 100 mg/dL was based on previous study by Murthy *et al.*¹⁴ The study provided an overview of the blood glucose response by administering D50% in critically ill patients receiving insulin infusion. A total of 49% of patients experiencing an increase in blood glucose above 100 mg/dL post-correction indicated a high glycemic variability. The smaller the degree of overcorrection in the iv infusion or bolus D40%, the smaller the blood sugar spike that occurred. Patient factors such as age, sex, use of D10% after initiation of

D40%, time to recheck blood glucose, use of insulin, insulin secretagogue, other OAD, CKD, liver disease, and status of recurrent hypoglycaemia were found to have minimal impact to blood sugar response. This finding was in an agreement with previous study by Arnold *et al.*¹⁵

Non-significant differences in post-correction blood sugar response from administration of D40% iv bolus and infusion in this study can be caused by the small number of samples. The preference for using D40% concentrated solution for the management of hypoglycaemia at this time is by iv infusion for 15 minutes until proven through further research. The use of iv infusion by diluting D40% in NaCl 0.9% also decreases the osmolarity of the infusion, providing safer method for peripheral vein administration. The latter was the reason for the studied hospital to use different protocol as it was recommended by PERKENI.

Our study has noted limitations. We did not quantify the amount of D10% received after D40% administration. This might lead to unforeseen variability in subsequent serum glucose levels. The glucometer used between groups were also different, that might affect the blood glucose readings. However, both hospitals provided the evidence of routine calibration of the glucometers to ensure the validity of the blood glucose readings. Due to retrospective nature of this study, we were unable to relate the pharmacokinetics profile from insulin, insulin secretagogue, and OAD to blood sugar response, as the data of last time the patient took the medicine were unavailable. Other concurrent medications used by subjects of this study were not also considered.

Conclusions

D40% iv infusion and bolus administration had no effect to the post-correction blood sugar response. Further prospective study may

address any bias issues in this study.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

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. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Hyperglycemia following recovery from hypoglycemia worsens endothelial damage and thrombosis activation in type 1 diabetes and in healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(2):116–23. doi: 10.1016/j.numecd.2013.05.003
2. Ceriello A, Novials A, Ortega E, La Sala L, Pujadas G, Testa R, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2993–7. doi: 10.2337/db12-0224.
3. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: A Systematic Review. *Intensive Care Med*. 2011;37(4): 583–93. doi: 10.1007/s00134-010-2129-5.
4. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(3):838–42. doi: 10.1097/CM.0b013e3181cc4be9.
5. Ceriello A, Ihnat MA. ‘Glycaemic variability’: A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med*. 2010;27(8):862–7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02967.x.
6. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengendalian dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB PERKENI; 2015.
7. Joint British Diabetes Societies. The hospital management of hypoglycaemia in adults with diabetes mellitus. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, 2018 [Accessed on: 24 July 2018]. Available at: http://diabetestimes.co.uk/wp-content/uploads/2018/05/JBDS_Hypo_Guideline.pdf-FINAL-08.03.18.pdf
8. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005;22(7):512–5. doi: 10.1136/emj.2004.020693
9. Kiefer MV, Hern G, Alter HJ, Barger JB. Dextrose 10% in the treatment of out-of-hospital hypoglycemia. *Prehosp Disaster Med*. 2014;29(2):190–4. doi: 10.1017/S1049023X14000284.
10. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 2004;28(6):S39–70. doi: 10.1177/0148607104028006S39
11. Bilhimer MH, Treu CN, Acquisto NM. Current practice of hypoglycemia management in the ED. *Am J Emerg Med* 2017;35(1):87–91. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.009
12. Adler PM. Serum glucose changes after administration of 50 % dextrose Solution: Pre- and in-hospital calculations. *Am J Emerg Med*. 1986;4(6):504–6. doi: 10.1016/S0735-6757(86)80004-3
13. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in

- adults, part 1. *Am J Heal Syst Pharm* 2004; 61(18):1938–49. doi: 10.1093/ajhp/61.18.1938
14. Murthy MS, Duby JJ, Parker PL, Durbin-Johnson BP, Roach DM, Louie EL. Blood glucose response to rescue dextrose in hypoglycemic, critically ill patients receiving an insulin infusion. *Ann Pharmacother*. 2015;49(8):892–6. doi: 10.1177/1060028015585574.
15. Arnold P, Paxton RA, McNorton K, Szpunar S, Edwin SB. The effect of a hypoglycemia treatment protocol on glycemic variability in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2015;30(3):156–60. doi: 10.1177/0885066613511048.

Pengetahuan Apoteker tentang Obat-Obat *Look-alike Sound-alike* dan Pengelolaannya di Apotek Kota Yogyakarta

Muhammad Muhlis, Resa Andyani, Tika Wulandari, Aulisa A. Sahir
Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Perkembangan produksi obat yang cukup pesat menyebabkan terdapat beberapa obat yang memiliki bentuk dan nama yang hampir sama, hal ini dapat menyebabkan munculnya *medication error* berupa kesalahan dalam pemberian obat kepada pasien. Obat yang hampir sama bentuk dan namanya ini dikenal dengan obat-obat *look-alike sound-alike* (LASA). Penelitian observasional ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana pengetahuan apoteker yang bekerja di apotek Kota Yogyakarta terhadap obat-obat LASA dan apakah apotek tersebut telah melaksanakan penataan obat berdasarkan kaidah obat LASA. Hasil penelitian kemudian diuji menggunakan *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara pengetahuan dan pengelolaan obat LASA serta pengelolaan dan kesalahan pengambilan obat LASA. Pengambilan data dilakukan pada bulan September–November 2018. Total sampling adalah apotek di kota Yogyakarta yang bersedia menjadi tempat penelitian dan objek penelitian adalah apoteker yang bekerja di masing-masing apotek dan telah menandatangani *informed consent*. Dari 136 apotek yang berada di kota Yogyakarta, 66 apotek bersedia menjadi objek penelitian dan mengisi kuesioner dengan benar. Pengetahuan apoteker yang bekerja di apotek Kota Yogyakarta terhadap obat LASA berkategori baik 56% dan kurang baik 44%; pengelolaan obat LASA berkategori baik 41% dan kurang baik 59%; dan pengalaman dalam kesalahan pengambilan obat LASA berkategori pernah 53% dan tidak pernah 47%. Hasil uji *Chi-Square* menyatakan tidak ada hubungan yang bermakna antara pengetahuan dan pengelolaan obat LASA serta antara pengelolaan dan kesalahan dalam pengambilan obat LASA.

Kata kunci: Apotek, apoteker, obat-obat *look-alike sound-alike* (LASA)

Pharmacist Knowledge of Look-alike Sound-alike Drugs and Their Management at Pharmacies in the City of Yogyakarta

Abstract

Drugs production develop rapidly nowadays and many drugs have embodied similar shapes and names which may lead to medication error and difficulty in emergency medication administration. Drugs with similar shapes/physical appearances/packagings and names that have spelling similarities are known as look-alike sound-alike (LASA) medicines. This observational study aimed to determine the extent of the knowledge of pharmacists on LASA drugs at pharmacies in the city of Yogyakarta, and whether the pharmacies have implemented drugs structuring according to the LASA drug rules. The results were analyzed using Chi-Square test to determine the relationship between knowledge and management of LASA drugs, and between the management and errors in taking LASA drugs. Data retrieval was carried out in September–November 2018 with total sampling were pharmacies in the city of Yogyakarta and objects of research were pharmacists who worked at the sampling pharmacies and had signed the informed consent. Of the 136 pharmacies, only 66 pharmacies were willing to become the samples of research. The results showed that pharmacists' knowledge on LASA drugs categorized as good was 56% and not good was 44%; LASA drugs management categorized as good was 41% and not good was 59%; pharmacists who had experience in errors in taking LASA drugs was 53% and never had was 47%. In conclusion, there was no significant relationship between knowledge and management of LASA drugs, and between management and errors in taking drugs LASA drugs.

Keywords: Look-alike sound-alike drugs, pharmacist, pharmacy

Korespondensi: Muhammad Muhlis, S.Si., Apt., Sp.FRS., Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, D.I. Yogyakarta 55164, Indonesia, *email:* muhlis3@yahoo.co.id

Naskah diterima: 22 Januari 2019, Diterima untuk diterbitkan: 17 April 2019, Diterbitkan: 28 Juni 2019

Pendahuluan

Apoteker merupakan suatu sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukannya praktik kefarmasian oleh apoteker.¹ Apoteker adalah sarjana farmasi yang telah lulus sebagai apoteker dan telah mengucapkan sumpah jabatan apoteker.¹ Penyelenggaraan standar pelayanan kefarmasian di apotek selayaknya harus didukung ketersediaan sumber daya kefarmasian dan didukung oleh pengetahuan yang selalu terbaharukan, serta berorientasi kepada keselamatan pasien. Menurut Undang-Undang yang berlaku, apoteker mempunyai kewenangan dalam melakukan pelayanan kefarmasian yang berupa pelayanan langsung serta bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi (obat, bahan obat, obat tradisional dan kosmetika) untuk mencapai hasil yang maksimal dalam rangka meningkatkan mutu kehidupan pasien. Salah satu aspek dalam pelayanan farmasi di apotek adalah pelayanan *dispensing* obat atau lebih dikenal sebagai pelayanan obat untuk pasien, baik obat swamedikasi maupun obat atas resep dokter.

Perkembangan industri farmasi saat ini sangatlah pesat dan berakibat pada banyaknya obat yang beredar, sehingga satu obat generik dapat memiliki banyak obat patennya dan terkadang bentuk dan nama obat satu dengan yang lain menjadi sama atau hampir sama. Bentuk dan atau nama obat yang hampir sama dapat menyebabkan terjadinya *medication error* yang berupa kesalahan dalam pemberian obat kepada pasien. Obat yang hampir sama bentuk dan namanya dikenal dengan obat-obat *look-alike sound-alike* (LASA). Adanya pengetahuan apoteker untuk menyikapi obat-obat LASA di sarana distribusi obat adalah salah satu upaya dalam mencegah munculnya *medication error*. Adapun kesalahan dalam penggunaan obat-obat LASA belum banyak dilaporkan dalam literatur maupun publikasi.²

Dalam hal penyimpanan obat di apotek,

apoteker harus memastikan penyimpanan obat dan bahan medis habis pakai disimpan sesuai dengan peraturan yang berlaku, antara lain:¹ 1) Obat/bahan obat harus disimpan dalam wadah asli dari pabrik. Dalam hal pengecualian atau darurat saat isi dipindahkan pada wadah lain, maka harus dicegah terjadinya kontaminasi dan harus ditulis informasi yang jelas pada wadah baru. Wadah ini sekurang-kurangnya memuat nama obat, nomor *batch* dan tanggal kadaluwarsa; 2) Semua obat/bahan obat harus disimpan pada kondisi yang sesuai sehingga terjamin keamanan dan stabilitasnya; 3) Sistem penyimpanan obat dilakukan dengan memperhatikan bentuk sediaan, dan kelas terapi obat serta disusun secara alfabetis; 4) Pengeluaran obat memakai sistem *first expire first out* (FEFO) dan *first in first out* (FIFO).

Penataan penyimpanan obat hendaknya memperhatikan obat LASA yang terkadang dapat menimbulkan *medication error* akibat kesalahan pengambilan dari rak penyimpanan obat. Perlu dikembangkan sistem manajemen penataan obat untuk mengatasi *medication error* tersebut. Identifikasi obat-obat LASA, kebijakan penggunaan obat *high alert* dan kebijakan penulisan resep yang aman juga memberikan kontribusi signifikan terhadap pengurangan insiden kesalahan *medication error* di rumah sakit.³ Faktor risiko umum terkait obat-obat LASA meliputi: 1) Tulisan tangan yang tidak terbaca; 2) Pengetahuan yang tidak lengkap tentang nama obat; 3) Produk baru yang tersedia; 4) Kemasan atau pelabelan yang serupa; 5) Potensi, bentuk sediaan, dan frekuensi pemberian yang serupa; dan 6) Penggunaan klinis yang mirip. Contoh obat LASA dapat dilihat pada Tabel 1.

Apoteker harus memastikan bahwa pasien menerima obat yang benar sesuai dengan yang diresepkan oleh dokter. Berbagai upaya yang dapat dilakukan apoteker untuk menghindari kesalahan pengambilan obat antara lain:⁴ 1) Memisahkan obat LASA dengan obat-obatan lainnya; 2) Menyediakan sebuah instalasi

sistem peringatan pada komputer atau pada kemasan; 3) Melakukan pemeriksaan obat dua kali (*double-checking*); 4) Menghubungi dokter untuk melakukan klarifikasi resep; dan 5) Menghafal berbagai obat LASA. Menurut Singh *et al.*, cara menyimpan obat-obat LASA antara lain:⁵ 1) Obat-obat LASA tidak boleh ditumpuk bersama dengan obat lain; 2) Obat-obat LASA harus disimpan secara terpisah di dua baris pada rak obat: obat kelompok I dalam satu baris dan kelompok II di baris lain untuk menghindari kesalahan pengobatan; 3) Di bangsal, ruang darurat, dan operasi, obat LASA harus disimpan di tempat obat atau kotak obat terpisah; 4) Di apotek atau toko obat, daftar obat LASA harus digantung di kedua rak; dan 5) Di bangsal/unit, daftar obat LASA harus ditempelkan di dalam ruang obat, dan jika perlu, di tempat perawatan.

Tabel 1 Contoh Obat Golongan LASA

Nama Obat LASA	
Cisplatin	Carboplatin
Humalog	Humulin
Homalog	Novolog
Mefinter	Metifer
Leschol	Lesichol

Tabel 2 Contoh Penulisan Tall Man Lettering pada Obat LASA

Nama Obat LASA	
CISplatin	CARBOplatin
HumALOG	HumULIN
HOMAlOG	NOVOlog
MEFINter	METIfEr
LESchol	LESIchol
ChlorproMAZINE	ChlorproPAMIDE
LOsEC	LAsIX
volDILex	volTADex
TetrIN	TetrIS
ChlorproMAZINE	ChlorproPAMIDE
IOsEC	lAsIX
volDILex	volTADex
TetrIN	TetrIS

Dalam melakukan penyimpanan terhadap obat-obat LASA, dapat digunakan *Tall Man lettering* untuk menekankan perbedaan pada obat yang memiliki nama atau pengucapan suara yang sama. *Tall Man lettering* digunakan pada penulisan nama obat untuk menyoroti bagian perbedaan utamanya dan membantu membedakan nama-nama yang mirip. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa metode *Tall Man lettering* dapat membuat nama obat yang mirip lebih mudah untuk dibedakan, dan lebih sedikit kesalahan yang dibuat ketika menggunakan huruf besar untuk penulisan nama yang berbeda dan huruf kecil untuk nama yang mirip.⁶ Contoh penulisan dengan menggunakan *Tall Man lettering* dapat dilihat pada Tabel 2.

Masing-masing komponen di dalam institusi memiliki peran untuk mengurangi tingkat kesalahan dalam pengambilan obat-obatan LASA.⁷ Peran dokter antara lain: 1) Memiliki banyak pengalaman dengan nama generik dan nama merek yang tersedia di daerah lokal mereka; 2) Menentukan dengan jelas bentuk sediaan, kekuatan obat dan petunjuk lengkap pada resep; 3) Menggunakan nama merek dan generik saat menulis resep; 4) Menyertakan tujuan obat di dalam resep; 5) Menghindari perintah lisan dan tidak meresepkan melalui telepon; 6) Menghindari penggunaan istilah obat yang membingungkan; dan 7) Menulis resep obat dengan tulisan tangan yang dapat dibaca. Peran apoteker antara lain: 1) Merujuk kembali ke dokter jika kebingungan dan harus memiliki pengetahuan dasar tentang rejimen dosis, setidaknya untuk obat-obat yang biasa digunakan; 2) Memasang suatu pengingat yang terkomputerisasi untuk pemasangan nama yang sering membingungkan sehingga peringatan ini diperhatikan saat mengambil kedua obat tersebut, dan menempelkan stiker label 'LASA' ke area penyimpanan produk tersebut. Peran pasien di antaranya: 1) Mengonfirmasi nama dan kekuatan obat yang diresepkan sebelum meninggalkan dokter; dan 2) Memverifikasi

nama dan instruksi penggunaan obat apabila pasien buta huruf. Pihak produsen juga dapat turut berperan di dalam proses produksi obat LASA, dengan cara: 1) Melakukan pengemasan label dan kode warna obat dengan tepat; 2) Memberi nama obat-obat OTC dengan nama yang unik; 3) Menanggapi laporan terkait kebingungan pihak konsumen dengan serius; dan 4) Menggunakan model penulisan *Tall Man lettering* pada nama obat yang hampir sama, contohnya DOBUTamine, DOPamine. *Food and Drug Administration* (FDA) dapat berperan dalam: 1) Menggunakan perangkat lunak komputer untuk menganalisis tingkat kemiripan nama suatu obat yang baru dengan obat yang sudah ada di pasaran. Nama yang berpotensi membingungkan ditolak. Untuk meminimalkan kebingungan antara nama obat-obat yang mirip, FDA meninjau sekitar 300 nama merek setiap tahunnya sebelum dipasarkan, dan sekitar sepertiganya ditolak; 2) Mendorong apoteker dan tenaga profesional kesehatan lainnya untuk melaporkan setiap kesalahan pengobatan baik yang aktual atau potensial kepada *Adverse Event Reporting System* di pemerintah; dan 3) Mendorong otoritas perizinan dan badan pengatur untuk melakukan kontrol lebih besar atas penamaan formulasi baru.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana pengetahuan apoteker terhadap pengelolaan dan penataan obat LASA di apotek. Selain itu, diteliti hubungan antara pengetahuan dan pengelolaan obat LASA, dan hubungan antara pengelolaan obat LASA dan kesalahan dalam pengambilan obat.

Metode

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan dengan nomor surat 011812143 dan dilaksanakan pada bulan September sampai dengan November 2018. Penelitian ini dirancang secara observasional

dan dianalisis secara analitik menggunakan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara pengetahuan dan pengelolaan obat-obat LASA, dan antara pengelolaan dan kesalahan pengambilan obat-obat LASA. Objek penelitian ini adalah apoteker yang bekerja di apotek wilayah Kota Yogyakarta, serta bersedia untuk menjadi responden penelitian ini, dibuktikan dengan penandatanganan *informed consent* dan pengembalian lembar pertanyaan yang telah diisi dengan lengkap.

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah kuesioner berupa daftar pertanyaan yang harus diisi oleh apoteker penanggung jawab apotek atau apoteker pendamping. Hasil kuesioner digunakan untuk mengukur pengetahuan apoteker terhadap obat LASA, penyimpanan obat LASA, serta penulisan etiket di rak obat untuk obat LASA. Kuesioner berisi daftar 5 item pertanyaan yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Hasil

Jumlah apotek yang masih beroperasi di kota Yogyakarta berdasarkan penelitian Sukamdi *et al.* adalah 116 apotek, dan terdapat beberapa apotek yang sudah tidak beroperasi lagi.⁸ Berdasarkan hasil penyebaran kuesioner ke apotek-apotek yang berada di wilayah kota Yogyakarta, hanya 66 apotek yang bersedia menjadi objek penelitian dan mengembalikan kuesioner yang sudah diisi lengkap. Adapun apotek yang tidak bersedia menjadi objek penelitian menolak dengan alasan antara lain belum mendapatkan izin dari pemilik apotek, apoteker sulit untuk ditemui, serta apotek tidak bersedia tanpa alasan pasti.

Berdasarkan data hasil kuesioner (Tabel 4), dapat diketahui bahwa apoteker di sebanyak 37 apotek (56%) mempunyai pengetahuan tentang obat LASA berkategori baik. Namun, lebih dari setengah total sampel apotek, yakni 39 apotek (59%) mempunyai pengelolaan obat LASA yang berkategori kurang baik.

Tabel 3 Pertanyaan untuk Mengukur Pengetahuan Apoteker tentang Obat LASA

No.	Pertanyaan
1	Apakah Bapak/Ibu sejawat mengetahui ada obat-obat kelompok <i>look-alike sound-alike</i> (LASA)?
2	Apakah Bapak/Ibu sejawat mengetahui ada obat yang apabila dibaca sering terbaca seperti obat lain disebabkan namanya hampir sama?
3	Apakah Bapak/Ibu sejawat mengetahui ada obat yang apabila dilafalkan/disebutkan terdengar seperti obat lain disebabkan bunyinya hampir sama ?
4	Apakah Bapak/Ibu sejawat mengetahui obat-obat LASA disimpan/ditata pada rak obat berdasarkan kaidah khusus?
5	Apakah Bapak/Ibu sejawat mengetahui metode penulisan nama obat LASA dengan metode <i>Tall Man lettering</i> ?

Sebanyak 35 apotek (53%) memiliki apoteker yang berpengalaman berbuat kesalahan dalam pengambilan obat LASA.

Uji statistik dilakukan menggunakan uji *Chi-Square* dengan taraf signifikansi 0,05, dan hasil ujinya dapat dilihat pada Tabel 5. Dari hasil uji *Chi-Square*, dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara pengetahuan apoteker dan pengelolaan obat LASA oleh apoteker ($p=0,660$), serta tidak ada hubungan yang bermakna antara pengelolaan obat LASA dan kesalahan dalam pengambilan obat LASA ($p=0,096$).

Pembahasan

Penelitian ini baru dilaksanakan terhadap sebanyak 48,5% apoteker yang bekerja di apotek wilayah Kota Yogyakarta, dan belum

menjangkau apoteker yang bekerja di fasilitas pelayanan kefarmasian lainnya seperti rumah sakit dan puskesmas. Hasil dari pengukuran pengetahuan apoteker terhadap obat LASA yang berkategori baik mencapai 56%, artinya sebagian besar apoteker telah mempunyai pengetahuan yang memadai mengenai obat-obat LASA. Namun demikian, sebanyak 59% apoteker memiliki pengelolaan obat LASA yang kurang baik. Hal ini dapat dilihat dari belum diterapkannya pelabelan obat LASA berdasarkan *Tall Man lettering*.

Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara pengetahuan dan pengelolaan obat LASA. Penataan dan pelabelan obat LASA, jika tidak dilakukan, cenderung berujung pada pengambilan obat yang salah atau *medication error* disebabkan adanya kemiripan pada penulisan nama obat.

Tabel 4 Hasil Penelitian

Variabel	Kriteria	Jumlah	Total (%)
Pengetahuan obat LASA	Baik	37	56
	Kurang baik	29	44
Pengelolaan obat LASA	Baik	27	41
	Kurang baik	39	59
Kesalahan dalam pengambilan obat LASA	Tidak pernah	31	47
	Pernah	35	53
Lama bekerja apoteker (tahun)	<5	40	61
	>5	26	39
Usia apotek (tahun)	<5	24	36
	>5	42	64
Durasi kehadiran apoteker di apotek (jam)	<5	7	11
	>5	59	89

Tabel 5 Hasil Uji *Chi-Square*

Variabel Uji	Nilai p	Interpretasi (Signifikan jika $p < 0,05$)
Pengetahuan dan pengelolaan obat LASA	0,660	Tidak ada hubungan yang bermakna
Pengelolaan dan kesalahan pengambilan obat LASA	0,096	Tidak ada hubungan yang bermakna

Penelitian yang dilakukan oleh Pitoyo *et al.* menunjukkan bahwa jenis kasus *dispensing error* yang terjadi pada pelayanan farmasi rawat jalan instalasi farmasi RS tempat studi di Malang adalah salah obat, salah kekuatan obat, dan salah kuantitas.⁹

Besarnya persentase pengalaman apoteker melakukan kesalahan pengambilan obat LASA mencapai 53%, namun berdasarkan hasil uji *Chi-Square*, hal ini tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan pengelolaan obat-obat LASA. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian serupa yang dilakukan Safiri *et al.*¹⁰ mengenai pengelolaan obat-obatan *look-alike* (rupa mirip) di instalasi rumah sakit X di kota Cimahi. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa instalasi farmasi rumah sakit tersebut telah melakukan upaya pencegahan terjadinya kesalahan dalam pemberian obat, yakni dengan cara menempatkan obat golongan *look-alike* tidak secara alfabetis, namun disusun dengan cara diselingi obat lain dan menempelkan stiker LASA berwarna kuning. Akan tetapi, belum diterapkan penulisan nama obat dengan kaidah *Tall Man lettering* di RS tersebut.

Penelitian yang dilakukan oleh Tajuddin *et al.* menyatakan bahwa *dispensing error* yang terjadi pada sebuah Instalasi Rawat Darurat di rumah sakit yang diteliti disebabkan oleh tulisan resep yang tidak jelas terkait nama-nama obat yang kemasan dan namanya hampir sama (LASA). Obat-obat LASA ini biasanya ditempatkan pada rak obat yang sama karena penyimpanan obat-obat di apotek disusun dengan berdasarkan abjad.¹¹ Hasil penelitian oleh Nilasari *et al.* menunjukkan bahwa kejadian *medication error* yang paling banyak yaitu kesalahan pengambilan obat dari rak obat dengan jumlah kejadian yakni sebanyak 6 kali (1,5%). Hal tersebut disebabkan obat-

obat yang termasuk kategori LASA letaknya berdekatan satu dengan yang lain.¹² Berbeda dengan hasil penelitian oleh Ciociano *et al.*, *medication error* pada penanganan obat-obat LASA yang tidak sesuai prosedur sebagian besar terjadi pada kasus yang melibatkan adanya kesalahan dosis (40,9%), kesalahan obat (16%), dan kesalahan rute pemberian (9,5%). Penyebab kesalahan ini dikategorikan sebagai miskomunikasi lisan dan tertulis, kebingungan nama (misal nama yang mirip atau mirip), data laboratorium yang mirip atau “menyesatkan”, jeleknya kinerja atau pengetahuan, serta kemasan atau desain obat yang tidak sesuai.¹³ Penelitian yang dilakukan Chanakit *et al.* pada tahun 2010 di rumah sakit di Thailand menunjukkan bahwa studi yang telah dilakukan berhasil mengidentifikasi 5.327 pasangan obat LASA: bentuk tablet/kapsul paling sering muncul (3.695; 69,36%), diikuti oleh injeksi (944; 17,72%), preparat obat luar (367; 6,89%), preparat cairan (307; 5,76%) dan obat kemoterapi (14; 0,26%); semua obat tersebut berpotensi menyebabkan kesalahan pengambilan obat.¹⁴

Simpulan

Apoteker yang bekerja di apotek wilayah Kota Yogyakarta memiliki pengetahuan terhadap obat LASA berkategori baik sebesar 56% dan kurang baik 44%, memiliki pengelolaan obat LASA berkategori baik sebesar 41% dan kurang baik 59%, serta memiliki pengalaman melakukan kesalahan dalam pengambilan obat LASA sebesar 53% dan yang tidak pernah melakukan kesalahan sebesar 47%. Tidak ada hubungan bermakna antara pengetahuan dan pengelolaan obat LASA, dan tidak ada hubungan bermakna antara pengelolaan dan

kesalahan dalam pengambilan obat LASA.

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. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 9 Tahun 2017 Tentang Apotek. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
2. Naunton M, Gardiner HR, Kyle G. Look-alike, sound-alike medication errors: A novel case concerning a Slow-Na, Slow-K prescribing error. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:51–3. doi: 10.2147/IMCRJ.S78637
3. Nambiar BC, Das AK., Chakravarty A. Medication error: An unfortunate reality. *Med J Armed Forces India*. 2016;72(3): 297–8. doi: 10.1016/j.mjafi.2015.04.011
4. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Submission to the consultation on the TGA Medicine Labelling and Packaging Review [diunduh 1 November 2018]. Tersedia dari: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consultation-labelling-packaging-review-120524-submission-acsqhc.pdf>
5. Singh S, Singh AR. Policies and procedures for sound-alike and look-alike. *Int J Res Found Hosp Healthcare Adm*. 2017; 5(1): 15–20. doi: 10.5005/jp-journals-10035-1071
6. Grissinger M. Tall man letters are gaining wide acceptance. *P T*. 2012;37(3):132–3,
7. Keny MS, Rataboli PV. Look-alike and sound-alike drug brand names: A potential risk in clinical practice. *Indian J Clin Pract*. 2013;23(9):8–13.
8. Sukamdi DP, Lazuardi L, Sumarni S. Analisis distribusi apotek dengan sistem informasi geografis. *J Manag Pharm Pract*. 2015;5(1):56–60. doi: 10.22146/jmpf.29
9. Pitoyo AZ, Hariyanto T, Yuliansyah N, Mauludiyah I. Kebijakan sistem penyimpanan obat LASA, alur layanan, dan formulir untuk mencegah dispensing error. *J Kedokt Brawijaya*. 2016;29(3): 235–44. doi: 10.21776/ub.jkb.2016.029.03.1
10. Safiri M, Zazuli Z, Dentiarianti. Studi pengelolaan obat-obatan look alike (rupa mirip) di instalasi farmasi Rumah Sakit X di Kota Cimahi. *Prosiding Seminar Nasional Farmasi (SNIFA) 2 UNJANI*; 3 November 2016; Bandung, Indonesia. Indonesia: Universitas Jendral Ahmad Yani; 2016.
11. Tajuddin RS, Sudirman I, Maidin A. Faktor penyebab medication error di Instalasi Rawat Darurat. *J Manaj Pelayanan Kesehat*. 2012;15(4):182–7,
12. Sari PN, Hasan D, Uun HW. Faktor-faktor yang berkaitan/berhubungan dengan medication error dan pengaruhnya terhadap patient safety yang Rawat Inap di RS. Pondok Indah Jakarta, tahun 2012-2015. *Soc Clin Pharm Indones J*. 2017; 2(1):1–9.
13. Ciociano N, Grisi L, Bagnasco L, Elberti MG, Mazzarella M. Risk assessment of look-alike, sound-alike (LASA) medication errors in an Italian hospital pharmacy: A model based on the 'Failure Mode and Effect Analysis'. *J Health Soc Sci*. 2017; 2(1):47–64. doi: 10.19204/2017/rsks4
14. Chanakit T, Napaporn J, Chiempattanajakohn T, Sangkhawan, S, Wichakot S. The survey of look alike/sound alike (LASA) drugs available in hospitals in Thailand. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2013;7(6):227–39. doi: 10.5897/AJPP11.812

Pengaruh Usia Ibu Hamil terhadap Jumlah Sel Punca Hematopoietik dan *Very Small Embryonic-like Stem Cell* pada Darah Tali Pusat

Angliana Chouw^{1,2}, Bayu W. Putera², Cynthia R. Sartika², Ajeng Diantini¹, Tono Djuwantono³, Ahmad Faried⁴, Dwi A. P. Dewi², Julia Riswandani²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia, ²PT. Prodia StemCell Indonesia, Jakarta, Indonesia, ³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia, ⁴Stem Cell Working Group, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Darah tali pusat telah banyak digunakan dalam terapi regeneratif. Hal ini disebabkan darah tali pusat mengandung sel punca, yaitu sel punca hematopoietik dan *very small embryonic-like stem cell*. Keberhasilan terapi regeneratif menggunakan darah tali pusat membutuhkan dosis yang disesuaikan dengan berat badan dan cara pemberian sel punca. Oleh karena itu, dibutuhkan informasi yang dapat memengaruhi jumlah sel punca yang ada pada darah tali pusat. Usia ibu pada saat kehamilan diperkirakan memiliki pengaruh terhadap jumlah sel punca. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan studi potong lintang. Penelitian dilakukan di Laboratorium Prodia StemCell Indonesia pada bulan Desember 2017. Sebanyak 22 sampel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan darah tali pusat yang telah disimpan sebelumnya selama lebih dari dua tahun. Deteksi jumlah sel hematopoietik dan *very small embryonic-like stem cell* dilakukan dengan menggunakan metode *flowcytometry*. Deteksi sel punca hematopoietik dilakukan dengan menggunakan molekul penanda permukaan CD34+ dan CD45+, sedangkan deteksi *very small embryonic-like stem cell* dilakukan dengan menggunakan molekul penanda permukaan CD45-, CD34+, dan CD184(CXCR4)+. Pada kelompok usia ibu di atas 30 tahun, rata-rata jumlah sel hematopoietik adalah $63,71 \pm 58.419 \times 10^3$ sel/mL dan rata-rata jumlah *very small embryonic-like stem cell* adalah $7,83 \pm 7.060 \times 10^3$ sel/mL. Uji beda menunjukkan semakin tua usia ibu pada saat kehamilan, jumlah sel punca semakin meningkat, namun tidak ada perbedaan yang signifikan ($r=0,0510$; $p<0,005$). Hal ini menunjukkan bahwa usia ibu tidak memengaruhi konsentrasi sel darah tali pusat.

Kata kunci: Darah tali pusat, sel hematopoietik, sel punca, *very small embryonic-like stem cell*

Influence of Maternal Age on Hematopoietic Stem Cell and Very Small Embryonic-like Stem Cell Concentration in Umbilical Cord Blood

Abstract

Umbilical cord blood (UCB) has been used in regenerative medicine due to the stem cell content in the blood. Hematopoietic stem cell and very small embryonic-like stem cell are found in UCB sample. Dosage and route of administration of stem cell need to be determined for the success of regenerative therapy. Therefore, information that can affect the stem cell number is needed. This study used cross-sectional approach, and was conducted at Prodia StemCell Laboratory in December 2017. Twenty-two UCB samples collected from Prodia StemCell Laboratory which had been stored for more than 2 years were thawed to detect the number of stem cell. Flowcytometry method was used to detect the number of hematopoietic stem cell and very small embryonic-like stem cell in UCB sample. Hematopoietic stem cell was detected using antibody CD34+ and CD45+ while very small embryonic-like stem cell was detected using CD45-, CD34+, and CD184(CXCR4)+. The mean cell number of hematopoietic stem cell and very small embryonic-like stem cell in maternal age above 30 years old group were $63.71 \pm 58.419 \times 10^3$ cell/mL and $7.83 \pm 7.060 \times 10^3$ cell/mL, respectively. There was no significant difference in maternal age group during pregnancy ($r=0.0510$; $p<0.005$). In conclusion, the number of cells in umbilical cord blood due to the number of blood cell is not related to maternal age.

Keywords: Hematopoietic stem cell, stem cell, umbilical cord blood, very small embryonic-like stem cell

Korespondensi: Angliana Chouw, M.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran, Bandung, Jawa Barat 40161, Indonesia, *email:* lchouw@gmail.com

Naskah diterima: 6 Februari 2018, Diterima untuk diterbitkan: 13 Mei 2019, Diterbitkan: 28 Juni 2019

Pendahuluan

Sejak keberhasilan transplantasi darah tali pusat yang dilakukan pada penderita anemia Fanconi pada tahun 1988, darah tali pusat banyak digunakan dalam terapi regeneratif. Terapi regeneratif yang telah dilakukan tidak hanya terbatas pada kelainan darah saja.¹ Telah banyak uji klinis yang menggunakan sel punca untuk mengobati penyakit lainnya, seperti gangguan sistem imun, gangguan neurologis, gangguan jantung, serta gangguan persendian.²⁻⁴ Darah tali pusat mengandung sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell/HSC*) dan jenis sel punca lain, seperti *very small embryonic-like stem cell* (VSEL).⁵ Sel punca merupakan sel yang mampu memperbanyak dirinya dan berdiferensiasi menjadi sel lain yang ada di dalam tubuh. Setiap sel punca memiliki perannya masing-masing dalam proses terapi regeneratif.⁶ Sel punca hematopoietik merupakan sel punca dewasa yang mempunyai kemampuan multipotensi dan juga dapat memperbanyak dirinya. Sel punca hematopoietik berperan dalam proses hematopoiesis yaitu melakukan pertahanan jumlah sel darah di dalam tubuh dengan cara memperbanyak dan berdiferensiasi dalam garis turunnannya.⁷ VSEL merupakan sumber alternatif untuk sel punca pluripoten karena memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi 3 *germ layer*. VSEL memerankan fungsi untuk rejuvenasi sel dewasa dalam proses regenerasi. VSEL dapat berdiferensiasi dan mengakibatkan peningkatan populasi sel punca hematopoietik yang bersifat jangka panjang (*long-term HSC*).⁸

Keberhasilan terapi regeneratif dengan menggunakan sel punca dipengaruhi oleh rute pemberian dan dosis sel yang sesuai dengan kebutuhan yang diperlukan. Selain itu, sel yang digunakan dalam terapi regeneratif haruslah sel yang mencukupi kebutuhan dan mampu bekerja secara optimal.⁹ Proses mendapatkan sel punca yang berasal dari darah tali pusat

dapat dipengaruhi oleh faktor maternal pada saat kehamilan. Salah satu faktor maternal yang dapat memengaruhi jumlah sel yang terkandung dalam darah tali pusat adalah usia ibu pada saat kehamilan. Semakin tua usia ibu, semakin besar pula risiko komplikasi yang terjadi baik terhadap ibu maupun bayi.¹⁰ Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh usia ibu terhadap jumlah sel punca yang ada di dalam darah tali pusat.

Metode

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran (No. 1001/UN6/C10/PN/2017). Subjek penelitian merupakan ibu hamil dengan kriteria inklusi sebagai berikut: 1) Usia ibu 17–39 tahun; 2) Usia kehamilan 37–40 minggu yang merupakan kelahiran aterm; 3) Hasil *screening* darah ibu bebas dari penyakit infeksius berdasarkan standar *America Association Blood Bank* (AABB), yaitu: *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), Hepatitis B, Hepatitis C, *Cytomegalovirus* (CMV), *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), dan *Trepanoma Pallidum Hemagglutination Assay* (TPHA)

Deteksi sel punca hematopoietik dan VSEL Darah tali pusat yang telah diperiksa anti-HIV, anti-HBs, anti-CMV IgM, TPHA/VDRL, dan lulus *screening* diproses di Laboratorium PT. Prodia Stem Cell. Darah tali pusat diproses dengan menggunakan metode pembentukan *rouleaux* oleh *hydroxyethyl starch* (HES) untuk mengisolasi sel punca. Kriopreservasi dilakukan dengan menambahkan larutan DMSO 10%, dan sampel disimpan beku pada suhu di bawah -150°C pada fase uap nitrogen cair. Sampel yang telah disimpan selama lebih dari dua tahun dikeluarkan dan dicairkan pada suhu 37°C . Sebanyak $100\mu\text{l}$ sampel dimasukkan ke dalam tabung BD *Trucount tube* (BD *Bioscience*, San Jose, CA), lalu

ditambahkan antibodi 20 µl CD34-PE/CD45-FITC (BD Bioscience, San Jose, CA), dan 10 µl CD184 (CXCR4)-PE.Vio770 (Miltenyi Biotec GmbH, Bergish Gladbach, Germany). Sampel kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang dalam kondisi gelap, lalu ditambahkan 2 mL BD FACS Lysing Solution 1x (BD Bioscience, San Jose, CA) dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruang. Sampel kemudian dibaca pada mesin flowsitometer BD FACS CANTO II. Deteksi sel punca hematopoietik dilakukan dengan menggunakan molekul penanda permukaan CD34+ dan CD45+, sedangkan deteksi VSEL dilakukan dengan menggunakan molekul penanda permukaan CD45-, CD34+, dan CD184(CXCR4)+.

Perhitungan jumlah sel

Perhitungan jumlah sel dilakukan berdasarkan rumus pada instruksi manual:

$$\text{Jumlah sel} = \frac{\text{Jumlah event cell positif}}{\text{Jumlah event bead}} \times \frac{\text{Jumlah bead dalam truocount}}{\text{Volume sampel}}$$

Keterangan:

- (1) Jumlah *event cell positif*: jumlah sel yang positif terhadap penanda antibodi spesifik pada hasil pembacaan flowsitometri;
- (2) Jumlah *bead dalam truocount*: partikel dengan konsentrasi yang telah ditetapkan sebelumnya pada tabung *truocount* untuk perhitungan konsentrasi sel pada sampel;
- (3) Jumlah *event bead*: jumlah partikel pada tabung *truocount* pada hasil pembacaan flowsitometri; dan

(4) Volume sampel: volume sampel yang digunakan dalam preparasi sampel.

Analisis data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 24 pada sistem operasi *Windows* dengan standar kesalahan sebesar 5%. Uji korelasi dilakukan dengan menggunakan metode *Spearman* sebab sebaran data tidak normal. Uji beda dilakukan dengan menggunakan *Kruskal-Wallis*.

Hasil

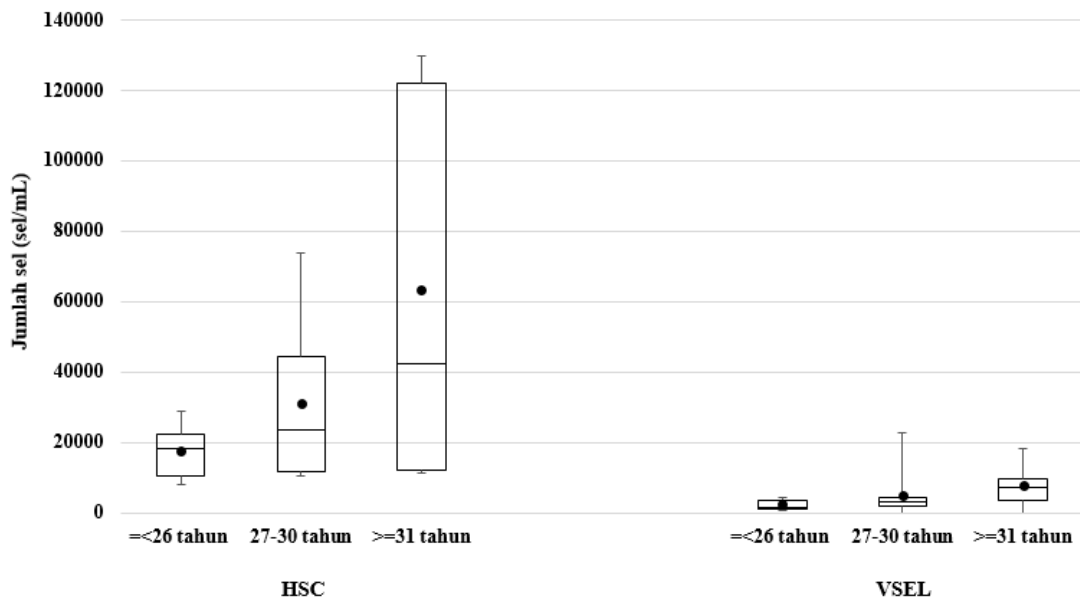
Sebanyak 22 sampel darah tali pusat yang terkumpul pada penelitian ini diperoleh dari ibu hamil dengan usia ibu 17–39 tahun dan usia kehamilan aterm yang berkisar antara 37–40 minggu. Usia ibu pada saat kehamilan dikelompokkan berdasarkan pada persebaran data yang diperoleh pada penelitian. Nilai tengah yang didapatkan yaitu usia 28 tahun, sedangkan kuartil 1 yaitu 26 tahun dan kuartil 3 adalah 30 tahun. Untuk melihat pengaruh usia ibu terhadap jumlah sel punca yang ada di dalam darah tali pusat, dilakukan analisis pada berbagai kelompok usia (Tabel 1).

Berdasarkan Gambar 1, rata-rata jumlah sel punca hematopoietik dan VSEL pada setiap kelompok usia meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Uji beda yang dilakukan terhadap peningkatan jumlah sel menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan.

Uji korelasi yang dilakukan untuk melihat

Tabel 1 Hubungan Jumlah Sel Punca terhadap Kelompok Usia

Variabel	Kelompok Usia			Nilai p
	≤26 tahun	27–30 tahun	≥31 tahun	
	(n=5) Mean±SD	(n=12) Mean±SD	(n=5) Mean±SD	
Umur (tahun)	22±4	28±1	36±1	0,000*
Usia kehamilan (minggu)	38±1	38±1	38±1	0,498
Sel punca hematopoietik (103 sel/mL)	17,82±8,568	31,33±23,138	63,71±58,419	0,253
<i>Very small embryonic-like stem cell</i> (103 sel/mL)	2,51±1,634	4,94±6,171	7,83±7,060	0,402

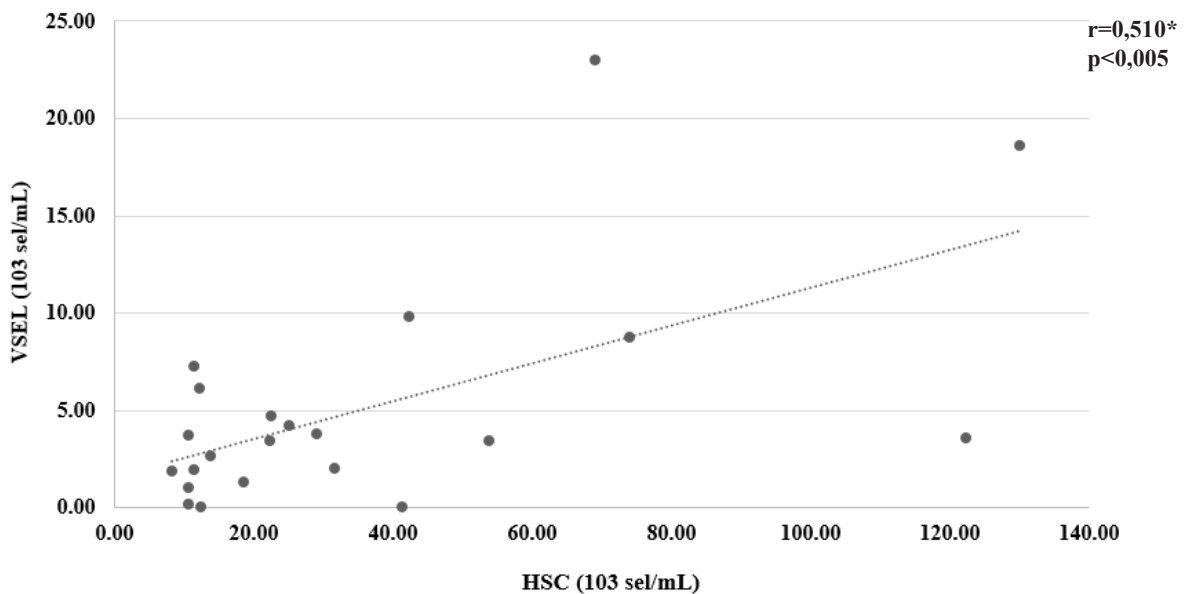


Gambar 1 Grafik *Boxplot* Rata-Rata Jumlah *Hematopoietic Stem Cell* (HSC) dan *Very Small Embryonic-like Stem Cell* (VSEL) pada Setiap Kelompok Usia

apakah VSEL berpotensi untuk berdiferensiasi menjadi sel punca hematopoietik dilakukan dengan melihat korelasi terhadap jumlah sel punca hematopoietik dan VSEL. Hasil uji korelasi tersebut menunjukkan adanya korelasi positif signifikan ($p < 0.005$) dengan nilai $r = 0.510$ (Gambar 2).

Pembahasan

Deteksi jumlah sel punca hematopoietik dan VSEL dilakukan pada darah tali pusat yang telah disimpan dan diolah sebelumnya di Laboratorium Prodia StemCell Indonesia. Darah tali pusat dengan volume sampel



Gambar 2 Grafik Korelasi Jumlah *Hematopoietic Stem Cell* (HSC) dan *Very Small Embryonic-like Stem Cell* (VSEL)

berkisar antara 25,94–123,68 mL yang diproses dengan menggunakan metode volume reduksi hingga menjadi 25 mL produk akhir. Standar deviasi dari jumlah hematopoietik dan VSEL sangat besar. Hal ini dapat dipengaruhi oleh ketidakseragaman volume awal sampel.¹¹

Uji beda yang dilakukan antara kelompok usia ibu menunjukkan tidak ada perbedaan dengan jumlah sel punca hematopoietik dan VSEL yang ada di dalam darah tali pusat. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bielec-Berek *et al.* menunjukkan bahwa usia ibu memengaruhi jumlah sel darah putih.¹² Pada kehamilan dengan usia ibu di atas 31 tahun, jumlah sel darah putih lebih banyak dibandingkan usia ibu di bawah 25 tahun. Sel punca darah tali pusat merupakan populasi sel yang berada pada sel darah putih. Akan tetapi, pada penelitian tersebut dikatakan pula bahwa pada sel hematopoietik, tidak terdapat pengaruh usia ibu hamil terhadap jumlah sel punca hematopoietik.¹³ Berbeda dengan hasil studi Mazzocchi *et al.*, jumlah sel seperti total sel berinti (TNC) dan CD34+ tidak memiliki perbedaan yang signifikan jika dibandingkan usia ibu pada saat kehamilan, namun memiliki perbedaan terhadap usia kehamilan.¹⁴ Faktor lainnya, seperti proses kelahiran, juga dapat memengaruhi jumlah sel punca yang ada. Hal ini disebabkan tubuh secara alami merespon stres oksidatif dan faktor lain yang ada.

Hasil uji korelasi yang dilakukan antara jumlah sel punca hematopoietik dan VSEL menunjukkan korelasi yang positif. Uji ini dilakukan untuk melihat kemampuan VSEL dalam berdiferensiasi menjadi sel punca hematopoietik, hal ini karena VSEL bersifat pluripoten yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi seluruh sel yang ada di dalam tubuh. VSEL memiliki fungsi kerja dalam menjaga keseimbangan jumlah sel yang ada di dalam tubuh. Apabila tubuh mengalami luka, tubuh akan mengeluarkan sitokin yang akan merangsang VSEL untuk berdiferensiasi menjadi *tissue committed*

stem cell (TCSC).^{14,15} Salah satu jenis TCSC adalah sel punca hematopoietik. VSEL akan berdiferensiasi menjadi sel punca hematopoietik yang bersifat jangka panjang atau dikenal dengan istilah *long-term hematopoietic stem cell*.⁸

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel yang tidak merata pada setiap kelompok usia, dan jumlah volume sampel yang diperoleh saat pengambilan darah tali pusat tidak seragam. Semakin tinggi volume sel yang diperoleh saat pengambilan darah tali pusat, semakin meningkat jumlah sel punca yang ada pada akhir produk darah tali pusat yang disimpan. Oleh karena itu, sebaiknya dilakukan standarisasi volume awal darah tali pusat sebelum dilakukan metode volume reduksi. Adapun kelebihan dari penelitian ini adalah dilakukannya perhitungan jumlah sel VSEL dengan menggunakan metode enumerasi, sehingga dapat dilihat jumlah sel pada setiap mL sampel.

Penelitian mengenai VSEL merupakan hal yang baru dikembangkan pada tahun 2008. Ratajczak *et al.* pertama kali mengidentifikasi adanya sel yang bersifat pluripoten pada sum-sum tulang belakang.⁸ Publikasi mengenai VSEL masih tergolong sedikit dan tengah dikembangkan dari berbagai sumber lainnya. Terkait sel punca hematopoietik, aplikasi klinis dari transplantasi klinis telah banyak dilakukan. Namun, penelitian masih terus dikembangkan untuk mencari sumber sel punca yang baik digunakan. Oleh karena itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sumber sel punca yang baik digunakan dilihat dari sumber sel punca dan kriteria donor berdasarkan usia ibu.

Simpulan

Usia ibu saat kehamilan tidak berpengaruh terhadap jumlah sel punca hematopoietik (HSC) dan *very small embryonic-like stem cell* (VSEL) yang terdapat pada darah tali

pusat. Usia ibu di atas 30 tahun memiliki konsentrasi sel punca yang paling besar, yaitu $63,71 \pm 58,419$ sel HSC/mL dan $7,83 \pm 7,060$ sel VSEL/mL. Terdapat korelasi positif antara VSEL dan sel punca hematopoietik.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada PT. Prodia StemCell Indonesia dan PT. Prodia Widyahusada sebagai tempat penyelenggaraan penelitian.

Pendanaan

Penelitian ini mendapatkan bantuan dana seluruhnya dari PT. Prodia Utama.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Min K, Song J, Kang JY, Ko J, Ryu JS, Kang MS, et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: A Double-blind, randomized, placebo-controlled Trial. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2013;31(3):581–91. doi: 10.1002/stem.1304.
2. Kong L, Zheng L-Z, Qin L, Ho KKW. Role of mesenchymal stem cells in osteoarthritis treatment. *J Orthop Transl*. 2017;9:89–103. doi: 10.1016/j.jot.2017.03.006.
3. Wang LT, Ting CH, Yen ML, Liu KJ, Sytwu HK, Wu KK, et al. Human mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment towards immune- and inflammation-mediated diseases: Review of current clinical trials. *J Biomed Sci*. 2016;23:76. doi: 10.1186/s12929-016-0289-5
4. Darmayanti S, Triana R, Chouw A, Dewi NM. Is stem cell a curer or an obstruction? *Mol Cell Biomed Sci*. 2017;1(1):17–27. doi: 10.21705/mcbs.v1i1.12
5. Danova-Alt R, Heider A, Egger D, Cross M, Alt R. Very small embryonic-like stem cells purified from umbilical cord blood lack stem cell characteristics. *PLoS One*. 2012;7(4):1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0034899
6. Mahla RS. Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. *Int J Cell Biol*. 2016;2016:6940283. doi: 10.1155/2016/6940283.
7. Ng AP, Alexander WS. Haematopoietic stem cells: Past, present and future. *Cell Death Discov*. 2017;3:17002. doi: 10.1038/cddiscovery.2017.2.
8. Ratajczak MZ, Zuba-Surma E, Wojakowski W, Suszynska M, Mierzejewska K, Liu R, et al. Very small embryonic-like stem cells (VSELs) represent a real challenge in stem cell biology: Recent pros and cons in the midst of a lively debate. *Leukemia*. 2014;28(3):473–84. doi: 10.1038/leu.2013.255.
9. Golpanian S, Schulman IH, Ebert RF, Heldman AW, DiFede DL, Yang PC, et al. Concise review: Review and perspective of cell dosage and routes of administration from preclinical and clinical studies of stem cell therapy for heart disease. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(2):186–91. doi: 10.5966/sctm.2015-0101
10. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, et al. Maternal age and risk of labor and delivery complications. *Matern Child Health J*. 2015;19(6):1202–11. doi: 10.1007/s10995-014-1624-7.
11. Solves P, Planelles D, Mirabet V, Blanquer A, Carbonell-Uberos F. Qualitative and quantitative cell recovery in umbilical cord blood processed by two automated devices in routine cord blood banking: A comparative study. *Blood Transfus*. 2013.

-
- 11(3):405–11. doi: 10.2450/2012.0037-12.
12. Bielec-Berek B, Jastrzębska-Stojko Ż, Droszol-Cop A, Jendyk C, Boruczkowski D, Ołdak T, et al. Maternal predictors and quality of umbilical cord blood units. *Cell Tissue Bank*. 2018; 19(1): 69–75. doi: 10.1007/s10561-017-9657-y
13. Mazzoccoli G, Miscio G, Fontana A, Copetti M, Francavilla M, Bosi A, et al. Time related variations in stem cell harvesting of umbilical cord blood. *Sci Rep*. 2016;6:21404. doi: 10.1038/srep21404
14. Shin DM, Suszynska M, Mierzejewska K, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Very small embryonic-like stem-cell optimization of isolation protocols: An update of molecular signatures and a review of current in vivo applications. *Exp Mol Med*. 2013;45(11):e56. doi: 10.1038/em.m.2013.117.
15. Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair. *Neurochem Int*. 2011;59(3):347–56. doi: 10.1016/j.neuint.2011.06.008.

Pengaruh Krim Asam Traneksamat terhadap Pembentukan Keriput dan Kadar Matriks Metaloproteinase-1 pada Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Galur Balb/c yang Dipajan Sinar Ultraviolet B

Andrew Citrawan¹, Oki Suwarsa^{1,2}, Hendra Gunawan^{1,2}, Sudigdo Adi^{1,2},
Ronny Lesmana^{1,3,4}, Achadiyani⁵, Sunaryati S. Adi¹

¹Program Studi Pascasarjana *Anti-aging* dan *Aesthetic Medicine*, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ²Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ³Divisi Fisiologi, Departemen Anatomi, Fisiologi, dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia, ⁴Laboratorium Sentral Universitas Padjadjaran, ⁵Divisi Biologi Sel, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstrak

Pemberian asam traneksamat (AT) per oral telah terbukti dapat mengurangi keriput yang diinduksi oleh kulit kering pada mencit. Namun, dosis oral yang setara terlalu besar untuk digunakan pada manusia dalam jangka panjang karena dapat menimbulkan toksisitas, sehingga perlu dicari sediaan alternatif lain secara topikal seperti sediaan krim. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian krim AT terhadap pembentukan keriput pada kulit mencit jantan galur Balb/c yang dipajan sinar ultraviolet B (UVB). Penelitian dilakukan terhadap 24 ekor mencit di Laboratorium Farmakologi dan Terapi serta Laboratorium Sentral Universitas Padjadjaran pada bulan Februari hingga Mei 2018. Mencit dibagi secara acak ke dalam empat kelompok, yaitu satu kelompok kontrol (P_0) hanya mendapatkan pajanan sinar UVB tanpa krim AT dan tiga kelompok perlakuan (P_1 , P_2 , dan P_3) mendapat pajanan sinar UVB dan diberikan krim AT dengan konsentrasi masing-masing 3%, 4%, dan 5%. Setelah 10 minggu, dilakukan penilaian kondisi keriput pada kulit punggung mencit berdasarkan metode *Bisett*, dilanjutkan dengan biopsi kulit punggung mencit untuk pemeriksaan kadar matriks metaloproteinase-1 (MMP-1) dengan teknik *western blot* (WB). Diperoleh perbedaan nilai rata-rata skor keriput yang bermakna sebesar $2,1 \pm 0,105$ pada kelompok P_0 , $1,1 \pm 0,167$ pada P_1 dan P_2 , serta $1,3 \pm 0,211$ pada P_3 ($p=0,005$). Diperoleh pula nilai rata-rata kadar MMP-1 yang bermakna, yakni sebesar $0,75 \pm 0,08$ pada kelompok P_0 , serta $0,54 \pm 0,033$, $0,40 \pm 0,052$, dan $0,54 \pm 0,072$ pada P_1 , P_2 , dan P_3 secara berturut-turut ($p=0,008$). Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa pemberian krim AT mampu memperlambat pembentukan keriput dan menurunkan kadar MMP-1 pada kulit punggung mencit jantan galur Balb/c yang dipajan sinar UVB.

Kata kunci: Keriput, krim asam traneksamat, matriks metaloproteinase-1, sinar ultraviolet B

The Effect of Tranexamic Acid Cream on Wrinkle Formation and Matrix Metalloproteinase-1 Levels on Male Balb/c Mice Skin Exposed to Ultraviolet B Radiations

Abstract

Oral tranexamic acid (TXA) has been proven to ameliorate wrinkle induced by skin dryness in hairless mouse. However, the equal human oral dose is too high and can induce toxicity if used in long term, and study of topical preparations for wrinkle treatment is limited. Therefore, this study was conducted using topical preparations as an alternative for oral treatment to examine the effects of TXA cream in wrinkle formation. Four weeks old of twenty-four male Balb/c mice, divided into four groups, then 3%, 4% and 5% TXA cream were administered on the back skin of mice in each group shortly after ultraviolet B (UVB) exposure, except for control group that only exposed to UVB lights without given any TXA creams. Wrinkle formation and matrix metalloproteinase (MMP-1) level were observed after 10 weeks of treatments. There were significant differences of wrinkle score, with mean value were 2.1 ± 0.105 for control group, 1.1 ± 0.167 for 3% and 4% groups, and 1.3 ± 0.211 for 5% group ($p=0.005$). There were also significant differences of MMP-1, with mean value were 0.75 ± 0.08 for control group, 0.54 ± 0.033 , 0.40 ± 0.052 , and 0.54 ± 0.072 for 3%, 4% and 5% group, respectively ($p=0.008$). Based on significant differences of wrinkle score and MMP-1 level, it can be concluded that administration of TXA cream may able to delay wrinkle formation and reduce the MMP-1 level on the mice skin exposed to ultraviolet B.

Keywords: Matrix metalloproteinase-1, tranexamic acid, ultraviolet B, wrinkle

Korespondensi: Andrew Citrawan, dr. Program Studi Magister *Anti-Aging* dan *Aesthetic Medicine* Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Jawa Barat 40161, Indonesia, *email:* andrew.citrawan@gmail.com
Naskah diterima: 23 September 2018, Diterima untuk diterbitkan: 24 Juni 2019, Diterbitkan: 28 Juni 2019

Pendahuluan

Kulit merupakan organ terluas tubuh manusia, meliputi sekitar 15% berat badan pada orang dewasa.¹ Secara alami, manusia mengalami proses penuaan dengan bertambahnya usia. Ada dua macam faktor dominan yang merupakan penyebab terjadinya penuaan, yaitu faktor intrinsik seperti genetik, metabolisme selular, hormon, dan proses-proses metabolik lainnya, serta faktor ekstrinsik seperti pajanan pada sinar UV, merokok, polusi, dan toksin.^{2,3} Pajanan terus-menerus dari sinar UV mengakibatkan gangguan pada struktur normal kulit dan menyebabkan terjadinya *photoaging* prematur.⁴ Secara klinis, kulit yang mengalami penuaan akibat pajanan sinar UV ditandai dengan adanya hiperpigmentasi, kekeringan kulit, telangiectasia, permukaan kulit yang kasar, dan keriput.³

Berdasarkan panjang gelombangnya, sinar UV terbagi menjadi tiga macam, yaitu UVA (315–400 nm), UVB (290–320 nm), dan UVC (100–280 nm). UVC tidak mencapai permukaan kulit sebab terhalang pada lapisan ozon.⁵ Semakin besar panjang gelombang sinar UV, akan semakin dalam penetrasinya ke dalam kulit, tetapi mempunyai toksisitas yang lebih minimal terhadap DNA sel. Dengan demikian, UVA akan menembus lebih dalam pada lapisan kulit, tetapi kurang toksik jika dibandingkan UVB. Di sisi lain, UVB hanya mencapai lapisan epidermis, namun dengan toksisitas yang lebih besar terhadap DNA sel kulit.⁶

Pajanan sinar UV pada kulit berakibat pada peningkatan ekspresi matriks metaloproteinase (MMP).⁷ MMP yang terbentuk selanjutnya akan mengakibatkan degradasi protein-protein di matriks ekstraselular (MES) seperti kolagen, fibronectin, elastin, dan proteoglikan, yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya *photoaging*.^{8,9} MMP yang terbentuk akibat pajanan sinar UV pada awalnya diekspresikan dalam bentuk inaktif yang dikenal sebagai

zymogen (pro-MMP), dan akan dapat bekerja setelah diaktifkan oleh enzim serin protease seperti plasmin atau molekul MMP lainnya. Plasmin merupakan enzim yang berperan penting pada proses aktivasi pro-MMP menjadi MMP, dan berasal dari aktivasi plasminogen dengan bantuan enzim *plasminogen activator* (PA). Terdapat dua macam PA, yakni *tissue plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase plasminogen activator* (uPA). tPA memiliki peran utama pada proses fibrinolisis, sedangkan uPA utamanya bekerja pada proses proteolisis ekstraselular.¹⁰

Asam traneksamat (AT) merupakan suatu obat antifibrinolitik sintetik yang bekerja dengan cara menghambat daerah pengikat lisin pada molekul plasminogen, sehingga tidak terjadi aktivasi plasminogen,¹¹ kemudian akan menghambat proses aktivasi molekul pro-MMP menjadi MMP, dan pada akhirnya mencegah terjadinya proses degradasi protein pada MES. Indikasi umum penggunaan AT adalah untuk pencegahan dan pengobatan perdarahan,¹² akan tetapi, AT juga digunakan sebagai agen pencerah kulit dalam bidang kosmetik.^{13,14} Efek AT sebagai pencerah kulit pertama kali ditemukan oleh Nijo di Jepang pada tahun 1979, saat digunakan pada pasien dengan urtikaria kronik.¹⁵ Pemberian AT oral dengan dosis 750 mg/kgBB juga telah terbukti dapat mengurangi keriput akibat kulit kering, menurunkan kadar MMP-1, meningkatkan kandungan kolagen, menurunkan proliferasi sel *mast*, dan meningkatkan proliferasi sel fibroblas pada mencit *hairless* tipe *Naruto Research Institute Otsuka Atrichia* (NOA).¹⁶ Namun, pemberian AT per oral dengan dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan gejala toksisitas pada manusia sehingga perlu dicari sediaan alternatif lain berupa sediaan AT topikal. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek pemberian krim AT terhadap pembentukan keriput dan kadar MMP-1 pada kulit punggung mencit yang dipajani sinar UVB.

Metode

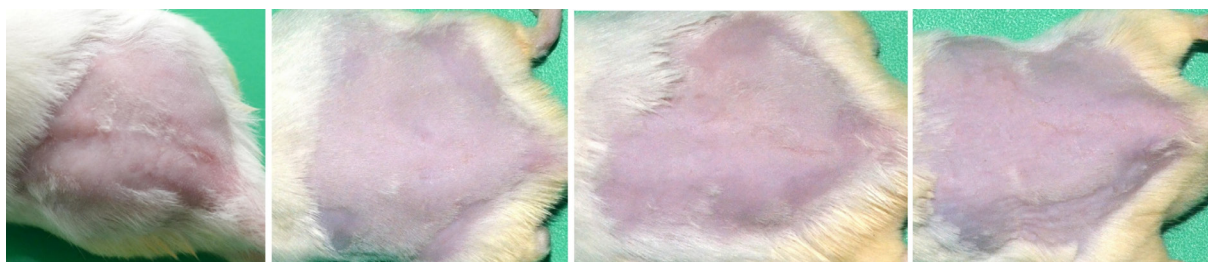
Penelitian ini merupakan sebuah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancang acak lengkap. Pada penelitian ini, digunakan dua puluh empat mencit (*Mus musculus*) jantan galur Balb/c usia 4 minggu yang diperoleh dari Laboratorium Biofarma Bandung, Indonesia. Selanjutnya, pemeliharaan mencit dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung. Penelitian mulai dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Universitas Padjadjaran Bandung dengan nomor 61/UN6.KEP/EC/2018 yang diterbitkan pada tanggal 19 Februari 2018.

Setiap ekor mencit ditempatkan pada kandang terpisah berukuran 17x17x10 cm dengan ventilasi ruangan yang baik, siklus cahaya 12 jam gelap–12 jam terang, dan diadaptasikan selama tujuh hari sebelum diberikan perlakuan. Makanan dan minuman diberikan *ad libitum*. Mencit dibagi menjadi empat buah kelompok secara acak, sehingga didapatkan enam ekor mencit pada masing-masing kelompok. Satu kelompok merupakan kontrol yang hanya diberikan pajanan sinar UVB saja tanpa diberikan krim AT. Tiga kelompok lainnya adalah kelompok perlakuan yang mendapatkan pajanan sinar UVB dan diberikan krim AT dengan konsentrasi 3% (P_0), 4% (P_1), dan 5% (P_3).

Krim diberikan dengan dosis 0,1 g/cm², segera setelah pajanan UVB, setiap hari, selama

10 minggu. Pajanan sinar UVB dilakukan menggunakan lampu UVB Kernel KN-4003 dengan lampu *narrow band* merk *Philips* PL-S 9E/01-02 dengan panjang gelombang 311 nm. Sebelum dilakukan pajanan, rambut bagian punggung mencit dicukur dengan luas 2x2 cm menggunakan *clipper* elektrik dan gunting. Kulit punggung mencit yang telah dicukur selanjutnya dipajan dengan lampu UVB dengan jarak penyinaran 3 cm, durasi selama 100 detik, dan dosis 166 mJ/cm², tiga kali seminggu, selama 10 minggu pada semua kelompok perlakuan. Total dosis yang diterima oleh setiap mencit adalah 4,98 J/cm².

Setelah sepuluh minggu, dilakukan penilaian skor keriput pada kulit punggung mencit dengan menggunakan metode *Bisett*, yaitu: 0: tidak ada keriput; 1: keriput kasar dangkal dan dinamis; 2: keriput kasar dangkal dan permanen; dan 3: keriput kasar dalam dan permanen.¹⁷ (Gambar 1). Setelah dilakukan penilaian keriput, selanjutnya mencit diberikan Ketamin dengan dosis 125 mg/kgBB secara intramuskular (IM) untuk persiapan biopsi eksisi kulit punggung mencit dengan luas 2x1 cm dan proses *sacrifice*. Proses biopsi eksisi ini dilakukan setelah 24 jam pascapajanan sinar UVB terakhir. Eksisi kulit dilakukan pada lapisan epidermis hingga subkutan, kemudian dimasukkan ke dalam mikrotube, dan selanjutnya disimpan pada kotak yang berisikan es kering. Hasil biopsi kulit yang telah selesai dibawa ke Laboratorium Sentral, Jatinangor, Sumedang, untuk disimpan pada



Gambar 1 Keriput Kulit Punggung Mencit pada Kelompok Kontrol (P_0), Kelompok AT 3% (P_1), AT 4% (P_2), dan AT 5% (P_3) (Kiri ke Kanan)

Catatan: Terlihat penampilan keriput yang lebih kasar pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok P_1 , P_2 , dan P_3 .

suhu -80°C untuk persiapan ekstraksi protein pada keesokan harinya.

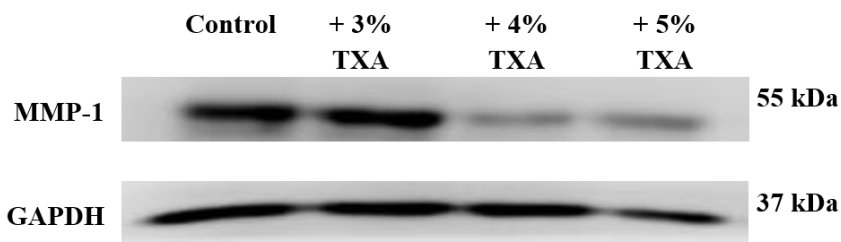
Untuk persiapan pembuatan lisat, semua sampel penelitian ditimbang dengan berat 25 ± 1 mg, kemudian dilakukan *chopping* dan penambahan lisis *buffer* sebanyak 20 uL/mg jaringan. Selanjutnya, dilakukan proses homogenisasi menggunakan *homogenizer* dan disentrifugasi pada 17.000 G selama 5 menit untuk memperoleh bagian supernatan. Bagian supernatan dipisahkan pada mikrotube baru, ditambahkan lisis dan sampel *buffer*, lalu dipanaskan pada suhu 95°C selama 5 menit, dan didinginkan di atas *ice pack*. Lalu setelah dingin, dilakukan pengambilan sebanyak 10 uL sampel untuk dimasukkan ke dalam setiap *well* pada TRIS-SDS *page gel* dan dielektroforesis pada 80 volt (V) selama 20 menit, dilanjutkan dengan 100 V selama 2 sampai 2,5 jam. Setelah proses elektroforesis selesai, dilakukan transfer gel pada membran nitroselulosa dengan menggunakan transfer *buffer*, dan dielektroforesis kembali pada 200 miliampere (mA) selama 30 menit. Selanjutnya, membran nitroselulosa dicuci dengan air bersih dan dilakukan pewarnaan dengan menggunakan *ponceau red* selama ± 1 menit, kemudian dicuci kembali dengan aquabidestilata dan *Phosphate Buffer Saline-Tween 20* (PBST) 0,1%, lalu diinkubasi dengan antibodi primer anti-MMP1 PA5-27210 (1:200; *Thermo Fisher Scientific*) selama satu malam pada suhu 4°C . Pada hari selanjutnya, membran nitroselulosa dicuci kembali dengan PBST 0,1% dan diinkubasi kembali menggunakan antibodi sekunder

(*anti-rabbit*) selama 2 jam. Setelah inkubasi selama 2 jam, dilakukan pencucian kembali, lalu membran diletakkan di atas mesin WB Li-Cor dan diberikan substrat *fluorescence*. Gambaran WB akan diperoleh dalam waktu 12 menit, seperti yang terlihat pada Gambar 2. Hasil WB lalu dikuantifikasi menggunakan *software Image J*.

Seluruh data analisis statistik disajikan dalam nilai rata-rata \pm standar deviasi di Tabel 1. Untuk perbandingan data antara kelompok perlakuan, data yang berdistribusi normal dan memiliki varian yang homogen dianalisis dengan menggunakan uji *one-way ANOVA*, lalu dilanjutkan dengan uji *least significant difference* (LSD). Namun, apabila data tidak berdistribusi normal dan mempunyai varian yang tidak homogen, maka digunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji lanjut *Mann-Whitney*. Semua hasil uji statistik dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Hasil

Pada penelitian ini, terdapat perbedaan skor keriput yang bermakna pada kulit mencit yang dipajan sinar UVB dan diberikan krim AT dibandingkan kelompok kontrol yang hanya dipajan sinar UVB saja. Berdasarkan uji *Kruskal-Wallis* terhadap skor keriput, didapatkan nilai $p = 0,005$. Nilai rata-rata skor keriput untuk kelompok kontrol adalah $2,1 \pm 0,105$, sedangkan nilai rata-rata skor keriput untuk kelompok perlakuan, P_1 , P_2 , dan P_3 secara beturut-turut adalah $1,1 \pm 0,167$, $1,1 \pm 0,167$, dan $1,3 \pm 0,211$. Uji lanjut skor



Gambar 2 Ekspresi Kadar Protein MMP-1

Tabel 1 Skor Keriput dan Kuantifikasi Hasil WB MMP-1

Kelompok Perlakuan	Skor Keriput	Kadar MMP-1
Kelompok P ₀	2,1±0,105	0,75±0,080
Kelompok P ₁ (AT 3%)	1,1±0,167	0,54±0,033
Kelompok P ₂ (AT 4%)	1,1±0,167	0,40±0,052
Kelompok P ₃ (AT 5%)	1,3±0,211	0,54±0,072
Nilai p	0,005*	0,008**

*Nilai p berdasarkan uji *Kruskal-Wallis*, **Nilai p berdasarkan uji *one-way ANOVA*

keriput yang dilakukan untuk membandingkan kelompok yang menerima krim AT yaitu P₁/P₂, P₁/P₃, dan P₂/P₃ semuanya memberikan nilai p>0,05. Grafik skor keriput dapat dilihat pada Gambar 3.

Pemberian krim AT pada kulit punggung mencit juga mampu menurunkan kadar MMP-11. Hasil ini sejalan dengan skor keriput yang diamati. Setelah normalisasi dengan menggunakan *glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)*, diperoleh hasil nilai rata-rata kadar MMP-1 sebagai berikut: 0,75±0,080 untuk kelompok kontrol (P₀); 0,54±0,033 untuk kelompok P₁; 0,40±0,052 untuk kelompok P₂; dan 0,54±0,072 untuk kelompok P₃. Berdasarkan hasil uji *one-way ANOVA*, didapatkan nilai p=0,008.

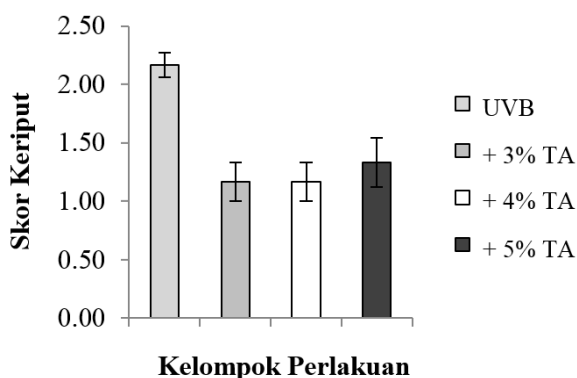
Berdasarkan hasil uji lanjut kadar MMP-1 dengan menggunakan uji LSD, didapatkan nilai p= 0,132 untuk perbandingan kelompok P₁ dan P₂, nilai p=0,975 untuk perbandingan kelompok P₁ dan P₃, dan nilai p=0,125 untuk perbandingan kelompok P₂ dan P₃. Semua

nilai p tersebut >0,05, hal ini berarti bahwa tidak terdapat perbedaan kadar MMP-1 yang signifikan antara kelompok perlakuan yang mendapatkan krim AT 3%, 4%, maupun 5%.

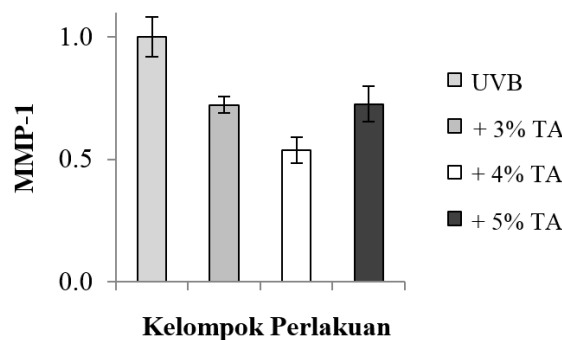
Pembahasan

Pajanan kronik sinar UVB mengakibatkan terbentuknya keriput pada kulit manusia.¹⁸ Terdapat banyak modalitas terapi dalam mencegah dan mengatasi keriput,² salah satunya adalah AT. Berdasarkan penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa pemberian AT oral dapat mengurangi pembentukan keriput dan menurunkan kadar MMP-1.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan skor keriput dan kadar MMP-1 yang signifikan antara kelompok yang dipajani sinar UVB dan diberikan krim AT dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya dipajani sinar UVB. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Hiramoto *et al.* di Universitas Suzuka, Jepang,



Gambar 3 Skor Keriput Keempat Kelompok Percobaan



Gambar 4 Kadar MMP-1 Keempat Kelompok Percobaan

pada tahun 2016 dengan pemberian AT oral dengan dosis sebesar 750 mg/kgBB/hari pada mencit *hairless* tipe NOA.

Berdasarkan perhitungan statistik, terdapat penurunan skor keriput sebesar 47,62% pada kelompok yang diberikan krim AT 3% dan 4%, serta penurunan sebesar 38,1% pada kelompok yang diberikan krim AT 5%, dibandingkan kelompok kontrol. Didapatkan pula penurunan kadar MMP-1 pada kulit mencit sebesar 28% pada kelompok yang diberikan krim AT 3% dan 5%, serta penurunan kadar MMP-1 sebesar 46,67% pada kelompok yang diberikan krim AT 4%, dibandingkan kelompok kontrol.

Asam traneksamat adalah suatu senyawa analog lisin yang bekerja dengan menempati lokasi pengikat lisin pada molekul plasmin dan plasminogen.¹¹ Proses aktivasi plasminogen menjadi plasmin membutuhkan bantuan enzim *plasminogen activator* (PA), khususnya *single chain u-PA*.¹⁹ Plasminogen yang teraktivasi menjadi plasmin akan mengubah molekul pro-MMP menjadi MMP, termasuk MMP-1.²⁰ Pemberian AT topikal akan menghambat aktivitas plasmin sehingga mencegah perlekatan molekul plasmin/plasminogen pada molekul pro-MMP, dan pada akhirnya menghambat MMP dalam mendegradasi protein di MES, seperti kolagen, fibronektin, elastin, serta proteoglikan.⁸ Penelitian ini menggunakan sediaan krim AT dengan konsentrasi sebesar 3%, 4%, dan 5%. Hal ini sejalan dengan berbagai penelitian sebelumnya yang telah menggunakan krim AT dengan konsentrasi 2% hingga 5% untuk mengobati melasma dengan mekanisme kerja yang sama.^{14,21,22} Pada penelitian ini, krim AT diberikan segera setelah pajanan sinar UVB. Hal ini sejalan dengan metode penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* yang memberikan larutan AT 3% secara intradermal segera dilakukan pajanan sinar UVB.¹³ Biopsi kulit dilakukan setelah 24 jam pascapajanan UVB terakhir. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Takashima *et al.* mengenai

aktivitas PA setelah pajanan UVB. Pada penelitian tersebut, peningkatan produksi PA mulai terjadi pada 8 jam pertama pascapajanan sinar UVB, lalu meningkat secara drastis pada 16 jam pascapajanan dan terus bertambah hingga 48 jam pascapajanan.²³

Pada penelitian ini, tidak ditemukan adanya tanda dan gejala efek samping berupa eritema atau iritasi kulit selama pajanan sinar UVB dan pemberian krim AT dengan konsentrasi sebesar 3%, 4%, dan 5% pada kulit punggung mencit Balb/c setelah 10 minggu. Penilaian skor keriput dan kejadian eritema dilakukan hanya dengan pengamatan klinis disebabkan tidak tersedianya alat ukur atau *software* yang mampu menilai skor keriput secara objektif. Pada penelitian selanjutnya, diharapkan penilaian skor dapat menggunakan alat ukur atau *software* yang lebih objektif, seperti Visioline® VL650 (*Quantirides*) Courage-Khazaka *electronic GmbH*, Jerman, yang dapat mengukur kedalaman, lebar, dan luas area keriput pada kulit serta Mexameter® MX18 untuk mengukur tingkat eritema pada kulit. Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan skor keriput dan kadar MMP-1 yang signifikan antara kelompok yang diberikan krim AT 3%, 4%, maupun 5%. Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan konsentrasi krim AT dengan rentang yang lebih luas agar dapat diketahui konsentrasi optimal dalam memperlambat pembentukan keriput dan penurunan kadar MMP-1 serta efek samping yang mungkin ditimbulkan pada konsentrasi maksimal.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa krim AT dengan konsentrasi 3%, 4%, dan 5% dapat menjadi salah satu modalitas terapi untuk memperlambat pembentukan keriput, tanpa disertai dengan adanya tanda-tanda iritasi seperti eritema kulit. Pemberian krim AT juga diharapkan dapat digunakan sebagai terapi adjuvan bersama dengan sediaan lain dalam memperlambat pembentukan keriput pada kulit.

Simpulan

Pemberian krim AT dengan konsentrasi 3%, 4%, dan 5% dapat memperlambat pembentukan keriput dan menurunkan kadar MMP-1 pada kulit mencit jantan galur Balb/c yang dipajan sinar UVB. Pemberian krim AT dengan ketiga konsentrasi selama 10 minggu pada penelitian ini juga tidak menunjukkan adanya tanda-tanda iritasi kulit seperti eritema.

Pendanaan

Penelitian ini tidak mendapatkan bantuan dana dari pihak manapun.

Konflik Kepentingan

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

Daftar Pustaka

1. Kolarsic PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. *J Dermatol Nurses Assoc.* 2011;3(4):201–13. doi: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98
2. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin Anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):308–19. doi: 10.4161/derm.22804
3. Manriquez JJ, Majerson GD, Nicklas DC. Wrinkles. *BMJ Clin Evid.* 2008;1711–52.
4. Pittayapruerk P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinase in photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):1–20. doi: 10.3390/ijms17060868.
5. Amaro-Ortiz A, Yan B, D'Orazio JA. Ultraviolet radiation, aging and the skin: Prevention of damage by topical cAMP manipulation. *Molecules.* 2015;19(5):6202–19. doi: 10.3390/molecules19056202.
6. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: A review. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1):54–64. doi: 10.1039/c2pp25152c.
7. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Shao Y, Cho MK, He T, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. *Am J Pathol.* 2009;174(1):101–14. doi: 10.2353/ajpath.2009.080599.
8. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinase in photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2009;14(1):20–4. doi: 10.1038/jidsymp.2009.8.
9. Kim J, Lee CW, Kim EK, Lee SJ, Park NP, Kim HS, et al. Inhibition effect of *Gynura procumbens* extract on UVB-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):427–33. doi: 10.1016/j.jep.2011.04.072.
10. Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(5):785–801. doi: 10.1007/s00018-010-0566-5.
11. Klak M, Anakkala N, Wang W, Lange S, Jonsson IM, Tarkowski A, et al. Tranexamic acid, an inhibitor of plasminogen activation, aggravates staphylococcal septic arthritis and sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(5):351–8. doi: 10.3109/00365540903510690
12. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: A clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):339-50. doi: 10.5603/AIT.a2015.0011
13. Li D, Shi Y, Li M, Liu J, Feng X. Tranexamic acid can treat ultraviolet

- radiation-induced pigmentation in guinea pigs. *Eur J Dermatol.* 2010;20(3):289–92. doi: 10.1684/ejd.2010.0912.
14. Poojary S, Minni K. Tranexamic acid in melasma: A review. *J Pigment Disord.* 2015;2:228. doi: 10.4172/2376-0427.1000228
 15. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(1):57–66. doi: 10.1111/jocd.12026.
 16. Hiramoto K, Sugiyama D, Takahashi Y, Mafune E. The amelioration effect of tranexamic acid in wrinkles induced by skin dryness. *Biomed Pharmacother.* 2016;80:16–22. doi: 10.1016/j.biopha.2016.02.013.
 17. Kim YG, Sumiyoshia M, Sakanaka M, Kimura Y. Effects of ginseng saponins isolated from red ginseng on ultraviolet B-induced skin aging in hairless mice. *Eur J Pharmacol.* 2009;602(1):148–56. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.11.021.
 18. Seité S, Fourtanier A, Moyal D, Young AR. Photodamage to human skin by suberythemal exposure to solar ultraviolet radiation can be attenuated by sunscreens: A review. *Br J Dermatol.* 2010;163(5):903–14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10018.x.
 19. Santibanez JF. Urokinase type plasminogen activator and the molecular mechanisms of its regulation in cancer. *Protein Pept Lett.* 2017;24(10):936–46. doi: 10.2174/0929866524666170818161132.
 20. Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: Milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(8):H919–30. doi: 10.1152/ajpheart.00577.2012.
 21. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):753–7.
 22. Kanechorn NAP, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2012;14(3):150–4. doi: 10.3109/14764172.2012.685478.
 23. Hiramoto K, Yamate Y, Sugiyama D, Takahashi Y, Mafune E. Tranexamic acid suppresses ultraviolet B eye irradiation-induced melanocyte activation by decreasing the levels of prohormone convertase 2 and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(6):302–7. doi: 10.1111/phpp.12131

Hematologic Toxicities of Chemotherapy in Lung Cancer Patients: A Retrospective Study in Dr. M. Djamil Hospital Padang, Indonesia

Yori Yuliandra¹, Hansen Nasif¹, Sabrina Ermayanti², Lilik Sulistyowati¹, Dian A. Juwita¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Andalas University, Padang, Indonesia, ²Department of Pulmonology, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang, Indonesia

Abstract

The use of chemotherapeutic agents in the management of cancer is often followed by a range of toxicities to various organ systems. A retrospective study on the hematologic toxicities of chemotherapy in lung cancer patients has been carried out. The study was conducted by a cross-sectional method from medical records of four-year data in 2010–2014 at Dr. M. Djamil Hospital Padang, West Sumatra, Indonesia. Data from medical records of patients diagnosed with lung cancer and underwent chemotherapy, not suffering from primary hematologic diseases, and with normal kidney and liver function prior to chemotherapy were studied. A number of 22 medical records of lung cancer patients which met the criteria with a total of 40 chemotherapy cycles were observed. The study revealed that a combination of carboplatin-paclitaxel was the most common chemotherapy used for the patients (72.7%). The hematologic toxicities comprised anemia, leukopenia, and thrombocytopenia with the severity ranging from grade 1–3. Carboplatin-paclitaxel was the only combination that caused these three toxicities, and the only combination to cause thrombocytopenia as well. Anemia was the major hematologic toxicity experienced by more than half of the patients. The study concludes that there is a reasonably high incidence of hematologic toxicities from chemotherapy among lung cancer patients.

Keywords: Anemia, chemotherapy, hematologic toxicity, leukopenia, lung cancer, thrombocytopenia

Toksisitas Hematologis Akibat Kemoterapi pada Pasien Kanker Paru: Studi Retrospektif di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Abstrak

Penggunaan obat kemoterapi dalam pengobatan kanker sering disertai dengan toksisitas pada beberapa sistem organ. Kajian retrospektif terhadap toksisitas hematologis akibat kemoterapi pada pasien kanker paru sudah dilaksanakan. Studi ini dilaksanakan dengan metode *cross-sectional* dari data rekam tahun 2010–2014 di RSUP Dr. M. Djamil Padang, Sumatera Barat. Data pasien yang didiagnosis menderita kanker paru yang menjalani kemoterapi, tidak menderita penyakit hematologis dan gangguan hematopoiesis, serta memiliki fungsi ginjal dan hati yang normal dimasukkan ke dalam kajian. Sejumlah 22 pasien memenuhi kriteria dengan jumlah siklus kemoterapi sebanyak 40. Hasil kajian ini mengungkap bahwa kombinasi karboplatin-paklitaksel merupakan kemoterapi yang paling banyak digunakan (72,2%). Toksisitas hematologis yang terjadi meliputi anemia, leukopenia, dan trombositopenia dengan tingkat keparahan 1–3. Karboplatin-paklitaksel merupakan satu-satunya kombinasi kemoterapi yang menyebabkan ketiga toksisitas hematologis tersebut, sekaligus juga merupakan satu-satunya kombinasi yang menimbulkan trombositopenia. Anemia merupakan toksisitas hematologis yang paling banyak terjadi meliputi lebih dari separuh pasien. Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat toksisitas hematologis yang cukup tinggi akibat kemoterapi pada pasien kanker paru.

Kata kunci: Anemia, kanker paru, kemoterapi, leukopenia, toksisitas hematologis, trombositopenia

Correspondence: Dian A. Juwita, M.Farm., Apt., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Andalas University, Padang, West Sumatra 25163, Indonesia, email: dianayujuwita@phar.unand.ac.id
Submitted: 3rd May 2018, Accepted: 22nd March 2019, Published: 28th June 2019

Introduction

Lung cancer is a disease of uncontrolled growth of cells that starts off in one or both lungs. Most of the lung cancers such as lung carcinomas are derived from epithelial cells.¹ Lung cancer is ranked fourth of all cancers in Indonesia and has become the second leading cause of death after cardiovascular disease.^{2,3} Lung cancer management is conducted with a series of treatment such as surgery, radiation therapy, chemotherapy, and combination therapy.⁴ Some chemotherapeutic agents such as cisplatin and carboplatin are well-known for their poor therapeutic index and with high toxic effects, thus improper doses and regimens may result in some serious adverse effects and fatalities. Chemotherapy drugs generally work on cells that are actively dividing. Therefore, the effect is not only experienced by the cancerous cells but also in normal tissues with a high rate of proliferation such as gastrointestinal and hematopoietic systems.⁵

First-line regimens of chemotherapy that are recommended by The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for Lung Cancer comprise a combination of platinum (cisplatin or carboplatin) with other cytotoxic drugs, such as paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed, and docetaxel.⁶ Cisplatin and carboplatin are nephrotoxic cytotoxic agents that can contribute to a decrease in creatinine clearance up to 60–80%. On the other hand, carboplatin is reported to have smaller nephrotoxicity. However, the accumulation of its long-term use may also cause similar toxic effects. Renal tubular damage induced by cisplatin or carboplatin may affect the pharmacokinetics of cisplatin which is excreted by the kidney. The concentration of unbound molecules of these two drugs may increase, causing a reduced renal excretion after several cycles. As a consequence, their myelosuppressive effect on bone marrow activity can be worsening.⁷

The clinical manifestation of myelo-

suppressive effect may present as anemia, leukopenia, and thrombocytopenia. Severe leukopenia (leukocyte count $<2000/\text{mm}^3$) and thrombocytopenia (platelet count $<100,000/\text{mm}^3$) are adequate indicators to discontinue therapy in patients whose hematopoietic system were normal at the beginning of therapy.^{5,8} The grade of toxicity has also become one of the criteria to take into account before conducting chemotherapy. Chemotherapy can only be prescribed when the toxicity does not exceed grade three based on the WHO toxicity grading scale. Therefore, it is necessary to study the toxicity of chemotherapy for lung cancer patients and to monitor the toxicity scale.⁹

Methods

Study design

The study was a qualitative descriptive research conducted by the cross-sectional method using four-year medical record data of male and female lung cancer patients in 2010–2014 who underwent chemotherapy at the pulmonary ward in Dr. M. Djamil Hospital, Padang, West Sumatra, Indonesia. Samples were collected using total sampling technique. This study has been approved by the hospital's Education and Research Office (No. LB.00.02.07.1971).

Population and sample

The population was all medical records of patients who had been diagnosed with lung cancer and underwent chemotherapy at the pulmonary ward of Dr. M. Djamil Hospital Padang, West Sumatra, Indonesia. Data were collected from patients' medical records that met inclusion criteria: diagnosed with lung cancer and received first-line chemotherapy regimens. Patients who underwent chemoradiotherapy and those diagnosed with primary hematologic diseases or impaired kidney and liver function before chemotherapy were excluded from the study.

Data collection and analysis

The collected data consisted of types and stages of lung cancer, regimens of chemotherapy, performance status, and the results of the hematologic examination. Staging of cancer was based on TNM classification system converted into stage I to IV,^{10,11} meanwhile the grading for hematological toxicities was based on WHO toxicity scale taken from hemoglobin levels, leukocyte, granulocytes and platelet counts.¹² The performance status of the patients was examined using the Karnofsky scale to assess their capability to tolerate the use of chemotherapeutics.¹³ Data were analyzed descriptively and presented in tables and charts.

Results

Among 46 lung cancer patients who received chemotherapy, a number of 22 patients met the criteria for the study with a total of 40 cycles of chemotherapy. The patients were dominated by male (68.2%) and those aged 41–60 years old (72.8%). Adenocarcinoma was the most common type of lung cancer found in the study (77.3%). The characteristics of lung cancer patients receiving chemotherapy are presented in Table 1, meanwhile, the number of chemotherapy cycles received by the patients is demonstrated in Figure 1, in which most of the patients (68.2%) received only one cycle of chemotherapy.

Table 1 Characteristics of Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapeutic Agents

Patient Characteristics	Number of Patients	Total (%)
Sex		
Male	15	68.2
Female	7	31.8
Age		
21–30	1	4.5
31–40	2	9.1
41–50	8	36.4
51–60	8	36.4
61–70	1	4.5
71–80	2	9.1
Type of Lung Cancer		
Adenocarcinoma	17	77.3
Squamous cell carcinoma	3	13.6
Large cell carcinoma	2	9.1
Staging*		
IIB	3	13.6
IIIA	2	9.1
IIIB	1	4.5
IV	16	72.7
Performance Status**		
30–40%	0	0.0
50–60%	0	0.0
70–80%	22	55.0
90–100%	18	45.0

*Based on TNM classification (T for extent of the primary tumor, N for involvement of lymph nodes, and M for distant metastases)^{14,15}, **Based on Karnofsky Performance Status Scale¹³

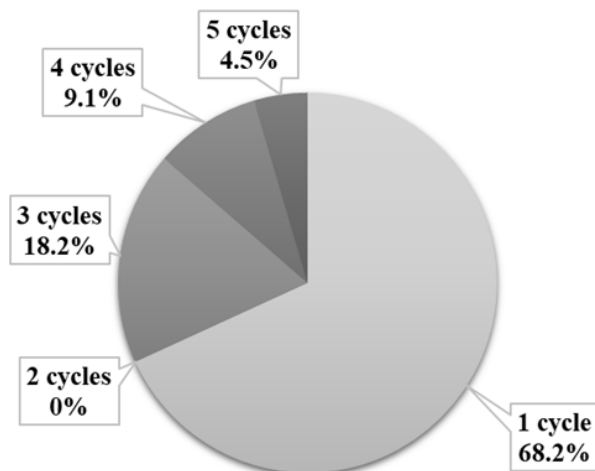


Figure 1 Percentage of Patients Who Received Certain Cycles of Chemotherapy for Lung Cancer (n=22)

There was a total of four combinations of chemotherapeutic agents used by the patients. Carboplatin-paclitaxel was the most frequent combination in all three types of lung cancer (72.2%). Table 2 summarizes entire combinations of chemotherapeutic agents used by the patients in different types of lung cancer. On the other hand, there were three different hematologic toxicities (dominated by anemia) investigated from the patients caused by three out of four chemotherapeutic combinations. Thrombocytopenia was experienced by all patients who received carboplatin -paclitaxel (Table 3). The number of chemotherapy cycles causing hematologic toxicities and their grading distribution is presented in Figure 2.

Discussion

Surgery and radiation therapy are powerful treatments to remove and destroy cancer cells.

However, this kind of treatment can only work in certain body areas. Chemotherapeutic agents come to solve this limitation because they can work throughout the whole body and even kill cancerous cells that have metastasized to other body parts.⁵ Unfortunately, chemotherapy poses a major concern in adverse effects to some organ systems, including hematologic functions. Some of them are considered to cause fatalities and death, especially in elderly patients.^{14,15} In addition, the evaluation of hematologic toxicities from chemotherapy, especially for lung cancer patients in Indonesia, is rare to be reported to our knowledge. Therefore, the evaluation of hematologic toxicities is a necessary initial step towards improving the quality of the treatment and the patients’ quality of life as well.

In the present study, the combinations of chemotherapeutic agents were investigated for their toxic effects to the hematologic system, especially for the three major components of

Table 2 Combinations of Chemotherapeutic Agents Used in Several Types of Lung Cancer

Chemotherapeutic Combination	Number of Patients (%)			
	Adenocarcinoma	Squamous Cell Carcinoma	Large Cell Carcinoma	Total
Carboplatin-Paclitaxel	12 (72.7)	1 (50.0)	3 (100.0)	16 (72.7)
Carboplatin-Gemcitabine	2 (11.8)	1 (50.0)	-	3 (13.6)
Carboplatin-Vinorelbine	2 (11.8)	-	-	2 (9.1)
Cisplatin-Gemcitabine	1 (4.4)	-	-	1 (4.4)

Table 3 The Incidence of Hematologic Toxicities in Patients Receiving Combination of Chemotherapeutic Agents for Lung Cancer

Chemotherapeutic Combination	Number of Patients (%)	Number of Incidence of Toxicity (%)		
		Anemia	Leukopenia	Thrombocytopenia
Carboplatin-Paclitaxel	16 (72.7)	8 (50.0)	5 (31.3)	16 (100.0)
Carboplatin-Gemcitabine	3 (13.6)	2 (66.7)	-	-
Carboplatin-Vinorelbine	2 (9.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	-
Cisplatin-Gemcitabine	1 (4.5)	-	-	-

blood cells. The grade for these toxic effects was based on the Karnofsky performance scale, a very popular scaling system to determine the patients' capability to tolerate the medications that they receive, especially for serious illness such as the use of chemotherapy for cancer patients. The Karnofsky score is presented in percent, in which the lower the score, the worse the rate of survival. Simply put, 100 means perfect health while 0 means death.¹³ On the other hand, the staging of the lung cancer suffered by the patients was determined by TNM classification. This classification system is based on the anatomical extent of the cancers that represents the size of the tumour (T), the involvement of the lymph node (N), and the metastasis status (M).^{10,11} The study found that the toxic effects were present in most of the chemotherapeutic combinations. These toxicities comprised anemia, leukopenia,

and thrombocytopenia with various severity ranging from grade 1 to 3.

The data show a marked difference between the number of male and female patients. A report from the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) suggests that men are more likely to be suffering from lung cancer than women.¹⁶ The American Cancer Society also approximates that the overall risk of developing lung cancer in men is around 1 in 14, higher when compared to a 1 in 17 chance for women. In addition, the risk becomes higher when the individual smokes tobacco.¹⁷ Although not assessed in the present study, evidence suggests that tobacco smoking is the major cause of lung cancer. In fact, Indonesia has been reported to have 76.2% more men smokers than on average countries with medium human development index. In contrast, tobacco smoking among women

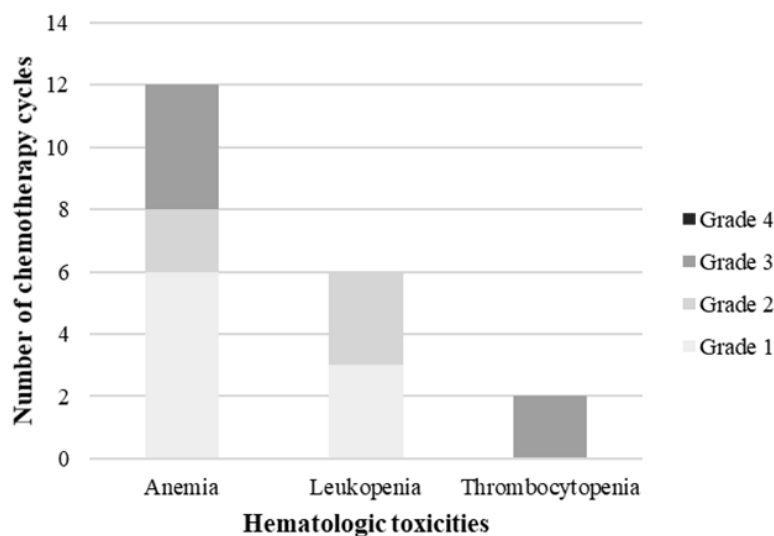


Figure 2 Number of Chemotherapy Cycles with Hematological Toxicities and Their Grading Distribution (n=40)

is 3.6% fewer.¹⁸ However, although more smoking men were presented than women, studies show more significant percentage of women who develop lung cancer have never smoked.^{19,20} Another risk factor that could differentiate between sexes is the biological aspects. These include the genes that may make them more vulnerable to harmful effects of carcinogens.²¹ The various genetic association is also proposed to either increase the risk of developing the disease or preventing it.²² Besides, the difference in hormonal regulation may influence the progression of cancer between men and women.²³

The present findings show that most of the patients had adenocarcinoma (77.3%), in line with the global trend in most parts of the world.^{24,25} Higher incidence of adenocarcinoma is often correlated with its risk factor. Some studies have suggested that the shift in the use of cigarette filter ventilation might be responsible for the increasing number of this type of lung cancer.^{26,27} Another striking data from the present study was the highest percentage of patients with stage IV lung cancer (72.7%). Ellis and Vandermeer (2011) have found that lung cancer patients, in general, experience considerable delays from the progression of the cancer symptoms to present to the medical provider for examination and then to initiate the appropriate treatment. This delay may result in the advancing of the cancer stage.²⁸ Nevertheless, the performance status of all patients are noticeably good (at least 70%). The score 70% represents the patients' inability to carry on normal activities but still care for self. Meanwhile, the patients with 80% score can be active for work with efforts although some signs or symptoms of the disease are experienced. On the other hand, patients scored 90% can carry on normal activity with minor signs or symptoms of the disease.¹³

A previous study has demonstrated that the toxicity of chemotherapy depends on the doses received by the patients.⁵ However, the

present study found that the doses of drugs used in chemotherapy were all appropriate in accordance to the recommendation of NCCN and The Indonesian Society of Respiriology, where the doses should be calculated based on patient's body surface area especially for paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, and based on the kidney function for carboplatin.^{6,9} Hence, the use of chemotherapy beyond recommended doses might not be considered as the causing factor for toxicities of chemotherapy in the present study.

Many severe toxicities in the use of chemotherapeutic agents are often experienced during the first cycle of chemotherapy. Hematologic toxicities from chemotherapy may generally occur from the first to eighteenth week and most commonly arise in the fifth week or at the end of the second cycle.^{29,30} The present study found that hematologic toxicities progressed at the end of the second cycle of chemotherapy, where the grade 3 toxicity increased dramatically from 0 to 37.50%. This might occur because the chemotherapy drugs, in addition to destroying the cancer cells, also kill progenitor cells that produce granulocytes, erythrocytes, and platelets in peripheral blood circulation. These immature cells will be destroyed within 7–14 days after chemotherapy, while the maturation of those cells in the bone marrow takes 8–12 days, therefore those blood components will return to normal level on day 28–35.³⁰

Anemia is the most common hematologic toxicity found in this study (30%). Fortunately, its highest incidence (50%) was the grade 1 anemia. The proper dose of chemotherapy might contribute to prevent the incidence of high-grade toxicity of anemia, and perhaps also for leukopenia and thrombocytopenia as it is well recognized that higher doses would bring about greater hematologic toxicities.³⁰ The present data also showed that most of the patients (68.2%) only received 1 cycle of chemotherapy (Figure 1). The chemotherapy

cycle is reported to be associated with the severity of the toxicity. The more the number of chemotherapy cycles, the more severe the toxicity experienced by the patients.³¹

A number of 11 patients experienced anemia in this study: 8 from those who used carboplatin-paclitaxel (50%); 2 from carboplatin-gemcitabine (67%); and 1 from carboplatin-vinorelbine (50%) as shown in Table 3. Patients who experienced anemia in this study were those using a combination of carboplatin with another anticancer agent. The percentage of anemia toxicity among patients who received a combination of carboplatin with paclitaxel; gemcitabine; and vinorelbine were 50; 66.67, and 50%, respectively. A previous study has also found that most common hematologic toxicity from a combination of platinum-gemcitabine was anemia.³²

Generally, a combination of platinum-gemcitabine has been well recognized as the third generation of chemotherapy agent which often causes both hematologic and non-hematologic toxicities.³²⁻³⁵ Gemcitabine is a prodrug that is metabolized and activated in the liver, while the clearance of this drug from the body is undertaken through the kidneys. Clearly, both liver and kidney play significant roles in the pharmacokinetics of this drug.³⁶ Therefore, the use of this combination is not only leading to decreased kidney function through the mechanism of hypomagnesemia due to carboplatin, but also angiopathy lesions in the nephrons due to gemcitabine. In addition, kidney and liver also play particular roles in the secretion of erythropoietin which is important in the production of blood cells, thus alteration to these organs is very likely to contribute to anemia.³⁷

Besides causing anemia, chemotherapy can also cause leukopenia, a decrease in the number of white blood cells. Herein, this kind of hematologic toxicity was found in 15% of the patients, all of them were within grade 1–2. This grade of toxicity is considered to

not interfere with the chemotherapy. Several factors reported to significantly affect the incidence of leukopenia in chemotherapy with platinum-based regimens include age, sex, creatinine clearance, and BMI.³⁸

All patients who experienced leukopenia from chemotherapy were male subjects, aged <65 years old. Nevertheless, both sex and age factors are difficult to be correlated with the incidence of leukopenia in this study. The incidence of leukopenia was experienced by 6 patients, where 5 of them were those taking carboplatin-paclitaxel (31% among this group) and the rest (1 patient) taking carboplatin-vinorelbine combination (55%). Some previous studies reported higher incidence (45% and 72%) of leukopenia among patients taking a combination of platinum with paclitaxel,^{39,40} while number of patients taking carboplatin-vinorelbine who experienced leukopenia from other studies has been reported to vary from 21% to 70%.^{41,42}

It can be shown from the present data that thrombocytopenia was experienced in 5% of the total cycles, where all of them were in grade 3 toxicity. Thrombocytopenia occurred at the end of cycle 2 and 4. These patients were those who took carboplatin-paclitaxel combination. Previous studies have also reported that around 10–11% of patients who took carboplatin-paclitaxel combination experienced grade 3–4 thrombocytopenia. However, thrombocytopenia is a quite rare hematologic toxicity from the use of platinum and paclitaxel combination.^{30,43}

A major limitation of the present study is the limited number of patients although lung cancer is reported to be the number one cancer that kills men and the leading cause of economic burden in Indonesia.⁴⁴ The use of four-year data in this study could not even increase a significant number of data for inclusion, thus did not allow some more sophisticated statistical analyses to be conducted. Nonetheless, the number of

samples in this study was quite representative since the total sampling technique was used, thus reducing the risk of missing potential insights from samples that were not included. In addition, incomplete and insufficient details within the medical records are other issues in collecting more data from a wider period. Future studies may need to consider collecting and evaluating the data from multiple hospitals. More data will allow further analysis that may involve comparative and correlative analyses from the patients' socio-demographic profile. On the other hand, the use of electronic medical records should be implemented to improve the transition to the digital age. This implementation is not only supporting the research but also improving the quality of service and coordination of the healthcare providers.^{45,46}

The incidence of hematologic toxicities from chemotherapy may be avoided by studying the patients' individual risk factors. Several predictors have been proposed beyond the average risks. A scoring system known as The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) for example, has been proposed to assess the risk of chemotherapy in elderly patients.⁴⁷ On the other hand, clinical pharmacists may take a critical role in improving the safety of chemotherapy by identifying the type of chemotherapy errors, their frequency, and their severity, in addition, to provide supportive care such as managing nausea and vomiting symptoms and hematologic issues experienced due to chemotherapy. Pharmacists are also encouraged to participate in nutrition and control of infection.⁴⁸ These responsibilities should be promoted to improve healthcare quality and patient safety, especially in the use of chemotherapeutic agents.

Conclusions

The incidence of hematologic toxicities of

chemotherapy in lung cancer patients who received the platinum anticancer drugs at Dr. M. Djamil Hospital Padang, Indonesia comprised anemia (30%), leukopenia (15%) and thrombocytopenia (5%). These toxicities were ranging from grade 1 to 3. Further research needs to be conducted analytically related to risk factors for hematologic toxicities among these patients, thus the management can be delivered more effectively and safer.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge all personnel in the Department of Pulmonary Medicine and Medical Record Department of Dr. M. Djamil Hospital Padang for their support and assistance during the collection of data.

Funding

The authors received no specific funding for this study.

Conflict of Interest

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

References

1. Cancer Research UK. Lung cancer [Accessed on: May 1, 2018]. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer>.
2. Supartono S, Suryanto A. Factors that influence one year survival rate of advanced stage lung cancer patients in Dr. Kariadi Hospital Semarang. *Medica Hosp.* 2012; 1(1):25–31.
3. World Health Organization. Cancer: Fact sheets [Accessed on: 1 May 2018]. Available at: <http://www.who.int/en/news->

- room/ fact-sheets/detail/cancer.
- Wakelee H. Treatment update: Lung cancer [Accessed on: 13 January 2018]. Available at: https://www.cancercare.org/publications/18-treatment_update_lung_cancer.
 - American Cancer Society. Chemotherapy [Accessed on: 1 May 2018]. Available at: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy.html>.
 - National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: Lung cancer-non-small cell lung cancer [Accessed on: May 1, 2018]. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung-nslcl/>.
 - Arrieta O, Michel-Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10: 50. doi: 10.1186/1471-2407-10-50.
 - Azevedo VF, Silva MBG, Marinello DK, Santos FD Dos, Silva GBG. Leukopenia and thrombocytopenia induced by etanercept: two case reports and literature review. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(1): 110–2. doi: 10.1590/S0482-50042012000100011.
 - The Indonesian Society of Respiriology. Lung cancer: Guidelines for diagnosis and management in Indonesia [Accessed on: 1 May 2018]. Available at: <http://klikpdpi.com/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=97>.
 - Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*. 2017;151(1):193–203. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.010.
 - Mets O, Smithuis R. Lung Cancer TNM 8th edition [Accessed on: 1 May 2018]. Available at: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p58ef5eeb172c8/lung-cancer-tnm-8th-edition.html>.
 - World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
 - West HJ, Jin JO. Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):998. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3113.
 - Zauderer MG, Sima CS, Korc-Grodzicki B, Kris MG, Krug LM. Toxicity of initial chemotherapy in older patients with lung cancers. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(1):64–70. doi: 10.1016/j.jgo.2012.09.003.
 - Borghaei H, Yim YM, Guerin A, Pivneva I, Shi S, Gandhi M, et al. Severe adverse events impact overall survival and costs in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer on second-line therapy. *Lung Cancer*. 2018;119:112–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.011.
 - Centers for Disease Control and Prevention. Lung cancer statistics [Accessed on: 18 August 2016]. Available at: <https://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics/index.htm>.
 - American Cancer Society. Key statistics for lung cancer [Accessed on: 18 August 2016]. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics>.
 - The Tobacco Atlas. The tobacco atlas: Indonesia [Accessed on: 1 May 2018]. Available at: <https://tobaccoatlas.org/country/indonesia/>.
 - Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: An analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med*. 2008;5(9):e185. doi: 10.1371/journal.pmed.0050185.
 - Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck

- AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: Analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):649–56. doi: 10.1016/S1470-245(08)70154-2.
21. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes Jr SJ, Germolec DR, Korach KS, Zeldin DC. It's all about sex: Gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(8):308–13. doi: 10.1016/j.tem.2007.08.003.
22. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: Higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6169–77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265.
23. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izarzugaza I, et al. The advantage of women in cancer survival: An analysis of EUROCORE-4 data. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):1017–27. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.008.
24. American Cancer Society. What is non-small cell lung cancer? [Accessed on: 10 December 2018]. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>
25. Mohan A, Latifi A, Guleria R. Increasing incidence of adenocarcinoma lung in India: Following the global trend? *Indian J Cancer.* 2016;53(1):92–5. doi: 10.4103/0019-509X.180819.
26. Ito H, Matsuo K, Tanaka H, Koestler DC, Ombao H, Fulton J, et al. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: Analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer.* 2011;128(8):1918–28. doi:10.1002/ijc.25531.
27. Song M, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, et al. Cigarette filter ventilation and its relationship to increasing rates of lung adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(12):dix075. doi: 10.1093/jnci/dix075.
28. Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2011;3(3):183–8. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2011.01.01.
29. Usami E, Kimura M, Iwai M, Takenaka S, Teramachi H, Yoshimura T. Chemotherapy continuity and incidence of febrile neutropenia with CHOP therapy in an outpatient setting. *MolClin Oncol.* 2016;4(4):591–96. doi: 10.3892/mco.2016.738
30. Syahrudin E, Marlina N, Hudoyo A. Efficacy and toxicity chemotherapy with cisplatin + etoposide regimen in advanced stage non-small cell lung cancer. *J Respir Indo.* 2012;32(1):25–35.
31. Holmboe L, Andersen AM, Mørkrid L, Slørdal L, Hall KS. High dose methotrexate chemotherapy: Pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):106-14. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x.
32. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, Waterhouse D, Picus J, Nattam S, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier oncology group GU 04-75. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1525–30. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6067.
33. Maisano R, Zavettieri M, Azzarello D, Raffaele M, Maisano M, Bottari M, et al. Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer patients: A phase II study. *J Chemother.* 2011;23(1):40–3. doi: 10.1179/joc.2011.23.1.40.
34. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu XP, Wang C, et al. Erlotinib versus

- chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735–42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
35. Ahn HK, Jung M, Sym SJ, Shin DB, Kang SM, Kyung SY, et al. A phase II trial of Cremorphor EL-free paclitaxel (Genexol-PM) and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(2):277–82. doi: 10.1007/s00280-0142498-5.
36. de Sousa-Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: Metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:8–16. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.041.
37. Soetekouw PMMB, Timmer-Bonte JNH, Van Der-Drift MA, Van-Leeuwen F, Wagenaar M, Van-Die M, et al. Safety and efficacy of sequential chemotherapy with carboplatin plus gemcitabine followed by weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(6):988–96. doi: 10.1007/s10147-012-0476-7.
38. Jiang N, Chen X-C, Zhao Y. Analysis of the risk factors for myelosuppression after concurrent chemoradiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer.* 2013;21(3):785–91. doi: 10.1007/s00520-012-1580-y.
39. Igawa S, Murakami H, Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, Naito T, et al. Efficacy of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for unresectable thymic carcinoma. *Lung Cancer.* 2010;67(2):194–7. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.03.031.
40. Lee CK, Gurney H, Brown C, Sorio R, Donadello N, Tulunay G, et al. Carboplatin-paclitaxel-induced leukopenia and neuropathy predict progression-free survival in recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2011;105(3):360–5. doi:10.1038/bjc.2011.256.
41. Ou W, Sun HB, Ye X, Zhang BB, Yang H, Fang Q, et al. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(7):1033–41. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d95db4.
42. Takatani H, Nakamura Y, Nagashima S, Soda H, Kinoshita A, Fukuda M, et al. Phase I and II trials of vinorelbine with carboplatin for patients 75 years of age or older with previously untreated non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012;13(5):347–51. doi:10.1016/j.clcc.2011.11.007.
43. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2055–62. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5848.
44. Kristina SA, Endarti D, Prabandari YS, Ahsan A, Thavorncharoensap M. Burden of cancers related to smoking among the Indonesian population: Premature mortality costs and years of potential life lost. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;16(16):6903–8. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.16.6903.
45. O'Malley AS, Grossman JM, Cohen GR, Kemper NM, Pham HH. Are electronic medical records helpful for care coordination? Experiences of physician practices. *J Gen Intern Med.* 2010;25(3):177–85. doi:10.1007/s11606-009-1195-2.
46. Wilke RA, Xu H, Denny JC, Roden DM, Krauss RM, McCarty CA, et al.

- The emerging role of electronic medical records in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):379–86. doi: 10.1038/clpt.2010.260.
47. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118(13):3377–86. doi: 10.1002/cncr.26646.
48. Ma CSJ. Role of pharmacists in optimizing the use of anticancer drugs in the clinical setting. *Integr Pharm Res Pract.* 2014;3:11–24. doi: 10.2147/IPRP.S40428.