

Efikasi dan Keamanan dari Pancreatic Enzyme Replacement Therapy pada Pasien Cystic Fibrosis: Sebuah Kajian Sistematis

Efficacy and Safety of Pancreatic Replacement Therapy (PERT) for patient with Cystic Fibrosis: A Systematic Review

Ni Made Suastini¹, Fauna Herawati^{2,*}

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya 60293, Indonesia

²Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian Universitas Surabaya (PIOLK), Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya 60293, Indonesia

Email korespondensi: fauna@staff.ubaya.ac.id

Abstrak

Sekitar 80-90% pasien cystic fibrosis akan mengalami *pancreatic insufficiency*. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya malabsorpsi lemak dan protein dan akan berpengaruh pada status nutrisi dari pasien. Terapi dari terjadinya *pancreatic insufficiency* ini adalah dengan pemberian *pancreatic enzyme replacement therapy* (PERT) untuk meningkatkan absorpsi dari lemak dan juga protein pada pasien cystic fibrosis. Tujuan dari kajian sistematis ini adalah untuk mengetahui efikasi dan keamanan terapi PERT pada pasien cystic fibrosis yang mengalami *pancreatic insufficiency*, sehingga dapat dijadikan acuan atau pedoman dalam pemberian terapi PERT. Proses penelusuran pustaka melalui PUBMED dan Cochrane Library menggunakan kata kunci PERT dan Cystic Fibrosis dengan Boolean operator "AND". Penelitian yang terpilih sebanyak 14 dengan kriteria berupa RCT, pasien segala usia, pasien cystic fibrosis dengan *pancreatic insufficiency*, dan membandingkan PERT dengan plasebo atau formulasi lain. Dari empat belas penelitian semua studi memperlihatkan peningkatan % CFA dari pemberian terapi PERT. Peningkatan % CFA dari semua studi mencapai rentang > 60% sampai > 80%. Studi yang membandingkan sediaan PERT dengan plasebo menunjukkan hasil bahwa PERT mampu meningkatkan % CFA menjadi > 70% sementara plasebo memiliki % CFA sekitar 40% dan pemberian terapi PERT dinilai relatif aman dan dapat ditoleransi oleh pasien dengan cystic fibrosis.

Kata Kunci: Cystic Fibrosis, pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy (PERT), efikasi, keamanan

Abstract

Approximately 80-90% patients with cystic fibrosis will experience pancreatic insufficiency. This condition will cause the malabsorption of fats and proteins and will affect the nutritional status of the patients. Therapy of pancreatic insufficiency is by administering of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) to increase absorption of fat and protein in patients with cystic fibrosis. This systematic review aimed determine the efficacy and safety of the administration of PERT in patients who experience pancreatic insufficiency with cystic fibrosis, and this systematic review can be used as reference or guideline in the administration of PERT. The search strategy was undertaken using PUBMED and Cochrane Library, and the search term were "PERT" and "Cystic Fibrosis" which were combines with the use of Boolean operator "AND". In total, 14 studies were including in the final review with criteria is RCT, patients of any age, patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency, and compared to placebo or other formulations. All studies showed an increase in the % CFA from administration of PERT. the increase of % CFA from all studies reached a range of > 60% to > 80%. Studies comparing PERT and placebo showed that PERT was able to increase of % CFA to > 70% while placebo had % CFA about 40% and PERT therapy was considered relatively safe and well tolerated by patients with cystic fibrosis.

Keywords: Cystic fibrosis, pancreatic insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, efficacy, safety

Submitted: 04 April 2021

Accepted: 20 Agustus 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i4.582>

1 Pendahuluan

Cystic fibrosis merupakan salah satu penyakit yang mengancam jiwa, penyakit ini sering terjadi pada ras kaukasia dengan kejadian cystic fibrosis, yaitu sekitar 1/3.500 kelahiran [1,2]. Cystic fibrosis merupakan suatu penyakit *autosomal recessive genetic disorder* yang diakibatkan oleh terjadinya mutasi pada gen *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). CFTR merupakan suatu kanal natrium yang terletak di sel epitel saluran pernafasan, kelenjar keringat, pankreas, liver, kolon, kelenjar parotid, ginjal, dan tubulin seminiferous. Gen CFTR berfungsi sebagai kanal natrium dan mengontrol regulasi transporter ion. Perubahan genetik yang terjadi pada gen CFTR akan mengakibatkan terjadinya gangguan transporter ion natrium dan bikarbonat sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan pH dan peningkatan viskositas mukus [4]. Peningkatan viskositas ini akan menyebabkan penurunan kemampuan pembersihan mukus, terjadinya infeksi pernafasan berulang, dan kegagalan sistim pernafasan yang merupakan karakteristik dari penyakit cystic fibrosis [3].

Mutasi genetik pada gen CFTR juga berdampak pada organ lainnya selain saluran pernafasan, seperti terjadinya insufisiensi enzim pankreas, obstruksi intestinal, dan terjadinya infertilitas pada laki-laki yang menderita cystic fibrosis [3].

1.1 Pancreatic Insufficiency pada Cystic Fibrosis

Kejadian *pancreatic insufficiency* pada pasien dengan cystic fibrosis diakibatkan oleh terjadinya mutasi gen CFTR, dimana mutasi gen ini akan meningkatkan viskositas dari mukus sehingga akan terjadi penyumbatan saluran pada organ pankreas. Penyumbatan ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan sel pankreas sehingga akan terjadi penurunan atau tidak mampu memproduksi enzim pankreas seperti amilase, protease, lipase, dan fosfolipase [4].

Sekitar 80-90% pasien cystic fibrosis mengalami *pancreatic insufficiency* [5]. enzim pankreas berfungsi untuk mencerna lemak, protein, dan juga karbohidrat, sehingga jika terjadi gangguan pada produksi enzim pankreas

maka lemak, protein, dan karbohidrat tersebut tidak bisa diabsorpsi oleh saluran pencernaan. Malabsorpsi lemak merupakan salah satu malabsorpsi yang banyak menyebabkan gejala pada saluran pencernaan seperti nyeri perut, *steatorrhea*, flatulen, dan gangguan absorpsi dari vitamin A,D,E,K yang merupakan vitamin larut lemak [4,5].

Gangguan absorpsi lemak dan vitamin ini akan mengakibatkan terjadinya penurunan kalori yang masuk ke tubuh akibat terjadinya *steatorrhea* yang menyebabkan terjadinya penurunan berat badan pada orang dewasa dan kegagalan pertumbuhan pada anak-anak dan juga menyebabkan malnutrisi. Malnutrisi yang terjadi akan menyebabkan penurunan kualitas kesehatan, peningkatan infeksi saluran pernafasan dan juga meningkatkan mortalitas pada pasien cystic fibrosis [6].

Pancreatic Enzyme Replacement Therapy (PERT) merupakan salah satu terapi untuk menangani *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis. Sekitar 85% pasien cystic fibrosis yang mengalami *pancreatic insufficiency* akan diberikan terapi PERT [5,7].

1.2 Deskripsi Pancreatic Enzym Replacement Therapy (PERT)

PERT merupakan terapi untuk mengatasi *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis. PERT biasanya berasal dari babi dan ada beberapa yang tidak berasal dari babi. Formulasi pertama PERT berupa sediaan serbuk yang diperoleh dari pankreas babi dengan cara *freeze drying* dan pemberiannya berupa serbuk langsung setelah di ekstraksi dan dimurnikan. Sediaan ini mampu meningkatkan absorpsi lemak tetapi aksi dari sediaan ini mudah di non aktifkan oleh suasana asam saat berada di lambung, sehingga selanjutnya pemberian sediaan PERT ini ditambahkan dengan senyawa bikarbonat untuk meningkatkan pH di lambung [4].

Perkembangan selanjutnya, yaitu dikembangkan sediaan PERT *enteric coated*, sediaan ini resisten terhadap pH rendah di saluran pencernaan tetapi aksinya belum sempurna dalam meningkatkan absorpsi lemak. Setelah itu dikembangkan lagi formulasi PERT dengan *enteric coated microspheres*, sediaan ini memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dan seragam [4]. PERT yang berasal dari babi

memiliki beberapa kelemahan, yaitu terjadinya variasi konsentrasi enzim yang dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti umur dan jenis kelamin hewan; beberapa orang menolak untuk menggunakan PERT yang berasal dari babi karena alasan pribadi atau agama [8,9].

Pada tahun 2004 FDA melakukan review pada produk enzim pankreas yang beredar di pasaran, tetapi ditemukan bahwa komposisi, formulasi, bioavailabilitas, dan manufaktur produk yang tidak konsisten sehingga berpengaruh terhadap keamanan dan efektivitas produk enzim pankreas tersebut. Walaupun terdapat ketidakkonsistensian produk, FDA tetap mengizinkan produk tersebut berada di pasaran karena manfaatnya pada pasien *pancreatic insufficiency* [4].

Indikasi dari penggunaan PERT sendiri, yaitu untuk terapi pada *pancreatic insufficiency* pada cystic fibrosis. PERT juga diresepkan pada pasien yang memiliki *Shwachman-Diamond Syndrome* dan juga pasien dengan pankreatitis kronis [4,7]. Dosis pemberian PERT untuk mengatasi malabsorpsi untuk dewasa, yaitu sekitar 25.000 – 40.000 unit untuk setiap kali makan, sedangkan untuk anak-anak, yaitu sekitar 1.000 unit untuk setiap kali makan, dan anak dibawah 4 tahun dapat diberikan dosis 500 unit/kg untuk setiap kali makan [4].

Kajian sistematis mengenai terapi PERT pada pasien yang mengalami *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis adalah untuk menjadi salah satu acuan dan pedoman bagi klinisi untuk pengambilan keputusan pada pemberian terapi PERT, dimana pemberian PERT dapat meningkatkan absorpsi lemak dan protein sehingga dapat meningkatkan status nutrisi dan juga meningkatkan proses pertumbuhan pada penderita anak-anak [5,7].

Tujuan dari Kajian Sistematis PERT:

- Untuk mengetahui efikasi dari pemberian terapi PERT pada pasien yang mengalami *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis.
- Untuk mengetahui keamanan dari pemberian terapi PERT pada pasien yang mengalami *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis.

2 Metode Penelitian

2.1 Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur terpublikasi dilakukan oleh peneliti menggunakan basis data online, yaitu PUBMED pada tanggal 23 Februari 2021 dan Cochrane Library pada tanggal 25 Februari 2021. Penelusuran pustaka menggunakan kata kunci PERT dan Cystic Fibrosis dengan Boolean operator "AND". Penelusuran pustaka tanpa adanya pembatasan tahun publikasi dan tipe penelitian, semua artikel pada PUBMED yang terpublikasi sampai 23 Februari 2021 dan Cochrane Library pada tanggal 25 Februari 2021 berpotensi dilibatkan dalam kajian sistematis ini.

2.2 Kriteria Literatur Terpilih

Tipe Penelitian

- Tipe penelitian yang terpilih, yaitu penelitian RCT.

Tipe Partisipan

- Pasien segala rentang usia.
- Pasien yang terdiagnosis *pancreatic insufficiency* yang disebabkan oleh cystic fibrosis.

Intervensi yang diberikan

- PERT vs Plasebo
- PERT vs PERT lainnya dengan perbedaan formulasi.

Setting Penelitian

- Inpatient dan outpatient.
- Outcome yang diamati
Outcome primer:
 - Peningkatan Coefficiency Fat Absorption (% CFA)Outcome sekunder:
 - Peningkatan berat badan.
 - Efek samping PERT

Penelitian yang dimasukkan dalam kajian sistematis ini hanya penelitian yang dipublikasikan dalam Bahasa Inggris.

2.3 Ekstraksi dan Manajemen Data

Artikel yang terpilih kemudian direview oleh peneliti sendiri kemudian data yang diekstraksi dari setiap artikel meliputi: nama peneliti, tahun penelitian, desain penelitian,

jumlah sampel, jumlah pasien withdrawal, jenis intervensi yang diberikan, hasil dari outcome primer dan sekunder.

2.4 Risiko Bias Literatur Terpilih

Untuk mengetahui risiko bias dari artikel terpilih maka penulis melakukan kajian kritis terhadap artikel yang masuk dalam kajian sistematis ini. Kajian kritis terhadap artikel dilakukan menggunakan *Critical Appraisal Skills Program* (CASP) dan juga dinilai menggunakan Jadad Score. Dalam kajian sistematis ini hasil dari kajian kritis setiap artikel akan disajikan dalam bentuk tabel.

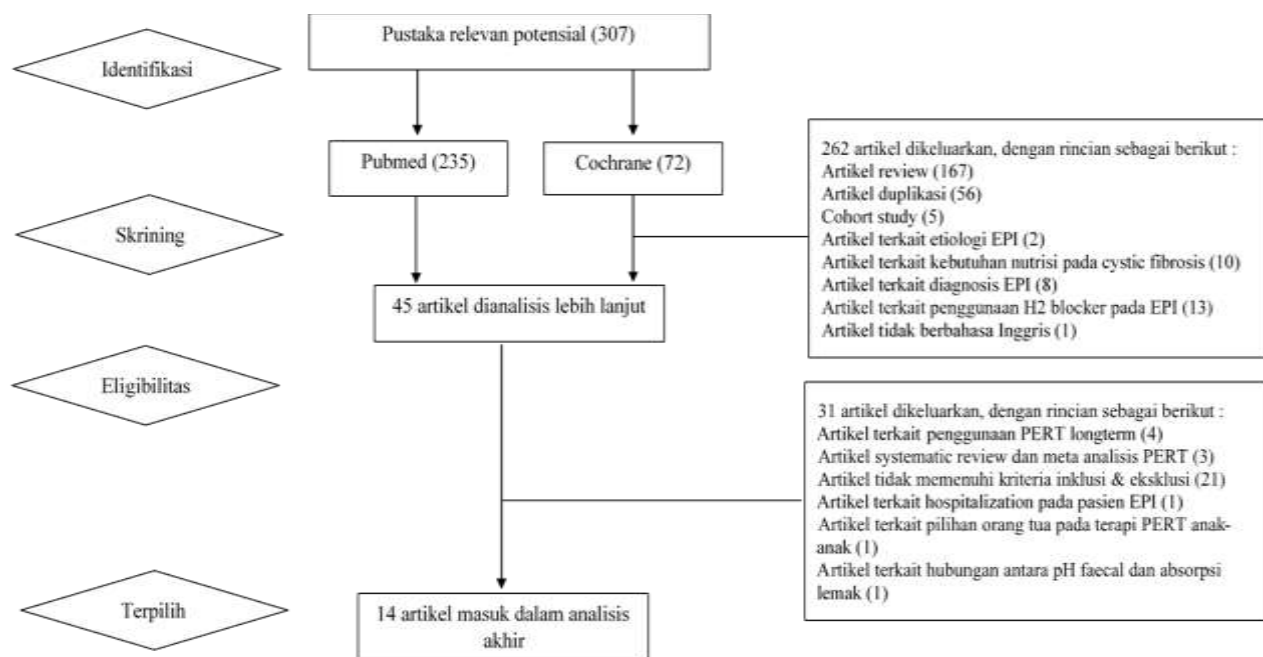
2.5 Analisis Data

Analisis data dalam kajian sistematis ini akan dipaparkan dalam bentuk deskriptif naratif dan juga dalam bentuk tabel.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Penelusuran dan Seleksi Literatur

Penelusuran melalui PUBMED didapatkan 235 artikel dan penelusuran melalui Cochrane Library didapatkan 72 artikel. Semua kutipan yang didapat diunduh dan disimpan pada aplikasi EndNote. Total 307 artikel kemudian dilakukan skrining melalui judul dan abstrak artikel yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada kajian sistematis ini. Sebanyak 262 artikel dikeluarkan karena adanya duplikasi, artikel yang merupakan review dari PERT, kebutuhan nutrisi pada pasien cystic fibrosis, sehingga sebanyak 45 artikel dianalisis lebih lanjut melalui teks lengkap dari artikel tersebut. Dari 45 artikel yang dianalisis 31 artikel dikeluarkan karena merupakan meta analisis, penggunaan PERT secara longterm, dan terkait *hospitalization*, sehingga artikel yang terpilih untuk dikaji secara sistematis, yaitu berjumlah 14 artikel. Proses dari penelusuran dan seleksi literatur dan artikel terpilih pada kajian sistematis ini dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 1.



Gambar 1. Flow chart proses seleksi literatur

Tabel 1. Literatur terpilih

Penulis	Tahun	Nama Jurnal	Judul
Stead et. al. [10]	1987	Thorax.	Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with a standard enteric coated preparation.
Bowler et. al. [11]	1993	Archives of disease on childhood.	A double blind for lipase comparion of a high lipase and standard pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis.
Borowitz et. al. [12]	2006	The journal of pediatrics.	Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subject with cystic fibrosis.
Borowitz et. al. [13]	2011	Journal of cystic fibrosis.	International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients.
Graff et. al. [14]	2010	Clinical Therapeutics.	Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsule in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority studi.
Konstant et. al. [15]	2010	Gastroenterology research and practice.	Efficacy and safety of a new formulation of pancrelipase (Ultrase MT20) in the treatment of malabsorption in exocrine pancreatic Insufficiency in cystic fibrosis.
Heubi et. al. [16]	2016	The journal of pediatrics.	Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: A randomized controlled clinical trial.
Konstant et. al. [17]	2004	Aliment pharmacol ther.	Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy.
Konstant et. al. [18]	2013	Clinical investigation.	Efficacy and safety of unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis.
Mischler et. al. [19]	1982	An J Dis Child.	Comparison Of effectiveness of pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis.
Taylor et. al. [20]	2016	Journal of cystic fibrosis.	Comparison of two pancreatic enzyme product for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis.
Trapnell et. al. [21]	2009	Journal of cystic fibrosis.	Efficacy and safety of Creon 24.000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis.
Trapnell et. al. [22]	2011	Journal of cystic fibrosis.	Efficacy and safety of PANCREAZE for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis.
Wooldrige et. al. [23]	2009	Journal of cystic fibrosis.	EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency.

Tabel 2. Demografi dari Populasi Penelitian

Penulis	Tahun	Intervensi	No. Partisipan/No. Partisipan menyelesaikan studi	Jenis Kelamin (L/P)	Rentang Usia (Tahun)	Mean \pm standar deviasi atau median umur paprtisipan (Tahun)
Stead et. al. [10]	1987	Standard enteric coated tab vs Enteric coated Microsphere	23 / 21	11 / 12	Tidak disebutkan	24,8 \pm 4,2
Bowler et. al. [11]	1993	Acid resistant microsphere enzyme vs acid resistant high lipase.	21 / 18	Tidak disebutkan	4 - 14	11,5
Borowitz et. al. [12]	2006	ALTU 135 vs Placebo	129 / 117	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	21,5
Borowitz et. al. [13]	2011	Liprotamase vs Placebo	163 / 138	Tidak disebutkan	7 - \geq 17	18,1 \pm 7,37
Graff et. al. [14]	2010	Pancrealipase delayed release 12,000 vs placebo	17 / 16	12 / 5	7 - 11	8,0
Konstant et. al. [15]	2010	Pancrealipase 20.000 (MT20) vs Placebo	32 / 24	15 / 9	8 - 37	19,6 \pm 6,6
Heubi et. al. [16]	2016	Novel Microbial Lipase vs Placebo	35 / 22	20 / 15	< 18 - \geq 18	19,9 \pm 5,8
Konstant et. al. [17]	2004	Grup 1: Ultrase MT12 vs Placebo Grup 2: Ultrase MT20 vs Placebo	59 / 47 Grup 1: 26/22 Grup 2: 32/25	Grup 1: 15/7 Grup 2: 18/7	Grup 1: 8-36 Grup 2: 7-36	Grup 1: 16,1 Grup 2: 16,8
Konstant et. al. [18]	2013	EC bicarbonate buffered PERT vs Placebo	24 / 21	18 / 6	8 - 43	19,8 \pm 9,41
Mischler et. al. [19]	1982	Cotazym vs Placebo Pancrease vs Placebo	10 / 10	10	10 - 16	Tidak disebutkan
Taylor et. al. [20]	2016	Zenzep vs Kreon	96 / 86	29 / 19	\geq 12	19,2
Trapnell et. al. [21]	2009	Creon 24.00 vs Placebo	32 / 31	21 / 11	\geq 12	22,0
Trapnell et. al. [22]	2011	Pancreaze vs Placebo	40 / 40	22 / 18	7 - 60	23,7 \pm 12,4
Wooldrige et. al. [23]	2009	EUR-1008 vs Placebo	32 / 31	16 / 16	7 - 17	15,4 \pm 4,8

3.2 Ringkasan Data Demografi dari Literatur Terpilih

Sebanyak sebelas studi membandingkan PERT dengan plasebo [12,13,14,15,16,17,18,19,21,22,23]. Sementara satu studi membandingkan *standard enteric coated* PERT dengan *enteric coated microspheres* PERT [10]. Satu studi membandingkan formulasi PERT *standard acid resistance* dan *high acid resistance* PERT [11]. Satu studi membandingkan dua jenis PERT dengan perbedaan nama dagang [20].

Ukuran sampel untuk setiap studi relatif kecil, dimana hanya tiga artikel yang memiliki ukuran sampel diatas 60 orang [12,13,20], dan hanya satu studi [20] yang tidak terdapat pasien yang mengalami *withdrawal* ataupun mengalami efek samping sehingga dikeluarkan dari studi.

Distribusi jenis kelamin pada setiap studi sangat bervariasi, dimana tiga studi

[11,12,13] tidak disebutkan jenis kelamin pada setiap kelompok uji, dan hanya satu studi [19] hanya menggunakan jenis kelamin laki-laki pada studinya. Delapan studi menggunakan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari jenis kelamin perempuan untuk studinya [14,15,16,17,18,20,21,22]. Rentang usia pada studi, yaitu mulai dari usia anak-anak sampai yang tertua adalah usia 60 tahun. Dua studi tidak memberikan informasi rentang usia dari partisipan yang digunakan dan hanya memberikan informasi mengenai median umur dari partisipannya [10,12].

Semua studi mengukur *Coeffisien Fat Absorption* (CFA) sebagai outcome utama, dan juga mengukur efek samping yang terjadi dari penggunaan PERT, meskipun untuk data efek samping yang terjadi pada beberapa studi sering tidak memadai. Ringkasan data demografi partisipan dapat dilihat pada Tabel 2.

3.3 Kualitas Metodologi Literatur Terpilih

Kualitas metodologi dari setiap studi dinilai menggunakan *Critical Appraisal Skills Program* (CASP) dan Jadad Score dilihat pada Tabel 3 dan 4. Dimana semua studi melakukan *cross over* randomisasi dan dua studi [18,23] yang menyebutkan metode *allocation concealment* dalam studinya. Sembilan puluh tiga persen dari literatur yang terpilih menggunakan metode *double-blind* dan hanya 1 studi [10] menggunakan metode *open-label*. Semua studi melakukan perlakuan yang sama terhadap kelompok uji seperti pemberian asupan gizi atau diet yang sama untuk kelompok

uji dan juga kontrol dan semua studi melakukan pengambilan sampel feses pada 72 jam setelah pemberian uji dilakukan untuk menganalisis absorpsi lemak pada penderita *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis. Penilaian menggunakan Jadad Score didapatkan hanya 1 studi [18] yang mendapatkan point penuh yaitu 5, dan penelitian dengan score terendah, yaitu mendapatkan point 2 [11]. Salah satu penelitian [23] seharusnya mendapatkan poin 4 hanya saja metode *allocation concealment* yang dilakukan dianggap tidak memadai sehingga poin yang diberikan harus dikurangi dan akhirnya hanya mendapat 3 poin.

Tabel 3. Jadad Score

Penulis	Tahun	Randomisasi	Blinding	Withdrawal/Dropout	Jadad Score
Stead et. al. [10]	1987	1	0	1	2
Bowler et. al. [11]	1993	1	2	1	4
Borowitz et. al. [12]	2006	1	2	1	4
Borowitz et. al. [13]	2011	1	1	1	3
Graff et. al. [14]	2010	1	2	1	4
Konstant et. al. [15]	2010	1	1	1	3
Heubi et. al. [16]	2016	1	1	1	3
Konstant et. al. [17]	2004	1	1	1	3
Konstant et. al. [18]	2013	2	2	1	5
Mischler et. al. [19]	1982	1	1	1	3
Taylor et. al. [20]	2016	1	1	1	3
Trapnell et. al. [21]	2009	1	1	1	3
Trapnell et. al. [22]	2011	1	1	1	3
Wooldrige et. al. [23]	2009	1	1	1	3

Tabel 4. Penilaian Metodologi Penelitian

Penulis	Tahun	Randomisasi	Concealed Allocation	Double blind/single blind/open label	Persamaan karakteristik dan perlakuan kontrol dan trial	Control waktu pengambilan faecal fat
Stead et. al. [10]	1987	Ya	Tidak disebutkan	Open label	Ya	Ya
Bowler et. al. [11]	1993	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Borowitz et. al. [12]	2006	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Borowitz et. al. [13]	2011	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Graff et. al. [14]	2010	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Konstant et. al. [15]	2010	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Heubi et. al. [16]	2016	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Konstant et. al. [17]	2004	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Konstant et. al. [18]	2013	Ya	Ya	Double blind	Ya	Ya
Mischler et. al. [19]	1982	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Taylor et. al. [20]	2016	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Trapnell et. al. [21]	2009	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Trapnell et. al. [22]	2011	Ya	Tidak disebutkan	Double blind	Ya	Ya
Wooldrige et. al. [23]	2009	Ya	Ya	Double blind	Ya	Ya

3.4 Hasil Peningkatan % CFA

Desain penelitian dari keempat belas studi dapat dilihat dari Tabel 5 dan untuk data

efikasi dapat dilihat pada Tabel 6. Keempat belas studi yang terpilih mengukur % CFA untuk melihat efikasi dari pemberian PERT pada pasien *pancreatic insufficiency* dengan cystic

fibrosis. Studi yang membandingkan preparat PERT dengan plasebo menghasilkan peningkatan % CFA pada grup terapi [12,13,14,15,16,17,18,19,21,22,23], selain itu studi yang membandingkan 2 formulasi yang berbeda juga terdapat perbedaan yang signifikan dari % CFA [10,11,18]. Satu studi [20] tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan dari % CFA hal ini karena pada studi tersebut membandingkan 2 jenis PERT yang hanya berbeda nama dagang dan memiliki dosis yang sama.

Pada Studi yang dilakukan oleh Stead et.al (1987) [10] outcome yang diteliti, yaitu % CFA dan juga peningkatan berat badan, dimana dapat dilihat jika penggunaan *acid resistance enteric coated microspheres* dapat memiliki % CFA yang lebih tinggi dari tablet *enteric coated yang standard* ($p < 0,001$). *Enteric coated microspheres* menghasilkan peningkatan berat badan yang berbeda signifikan dengan tablet *enteric coated standard* ($p < 0,02$). Studi yang dilakukan oleh Bowler et. al (1993) [11] yang membandingkan antara *acid resistance microspheres* PERT dan *acid resistance high lipase* menunjukkan adanya peningkatan signifikan dari % CFA, pada bagian abstrak tertulis bahwa *acid resistance high lipase* memiliki risiko yang lebih kecil pada *adverse event*, tetapi pada bagian hasil tidak dijelaskan mengenai *adverse event* yang terjadi.

Semua studi yang membandingkan plasebo dengan preparat PERT menunjukkan perbedaan % CFA yang signifikan. Dua studi [12,22] tidak melakukan atau tidak menyebutkan *washout period* pada studinya. Perbedaan signifikansi terbesar dari studi yang membandingkan plasebo dengan PERT dapat dilihat dari studi yang dilakukan oleh Konstan et. al. (2004) [17], dimana pada studi ini dilakukan dua uji terpisah, yaitu membandingkan antara Ultrase MT12 dengan plasebo dan MT20 dengan plasebo. Dari kedua grup uji didapatkan bahwa terjadi peningkatan % CFA setelah pemberian Ultrase MT12 dan MT20 ($p < 0,0002$ & $p < 0,0001$). Perbedaan

peningkatan % CFA dengan signifikansi yang baik juga terdapat dalam studi yang dilakukan oleh Borowitz et. al. (2006) [12], dimana pada studi ini dilakukan 3 grup uji yang membandingkan antara ALTU 135 *low dose*, *mild dose* dan *high dose*. Dari ketiga grup itu menunjukkan terjadinya peningkatan % CFA ($p < 0,0009$; $p < 0,0005$; $p < 0,0005$), dari hasil tersebut dapat dilihat jika ALTU 135 *mild dose* dan *high dose* menunjukkan peningkatan % CFA yang lebih baik dari *low dose*.

Perbandingan antara 2 jenis preparat PERT dengan hanya berbeda nama dagang dilakukan dapat dilihat pada studi yang dilakukan oleh Taylor et. al (2016) [20], dimana dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa Zenzep bersifat non inferior dan ekuivalen dari Kreon karena tidak ada perbedaan yang signifikan pada % CFA dan juga peningkatan berat badan pada kedua grup ($p = 0,297$ & $p = 0,966$).

3.5 Keamanan

Sebelas studi (79%) [12,13,14,15,16,17,18,20,21,22,23] melakukan pengamatan terjadinya *adverse event* yang diakibatkan oleh terapi PERT, tetapi tiga studi [10,11,19] tidak melakukan dan tidak menjelaskan *adverse event* yang terjadi pada terapi PERT. Data dari 11 studi yang melakukan pengamatan pada *adverse event* yang terjadi, terapi menggunakan PERT dinilai relatif aman dan juga dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien yang mengalami *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis. *Adverse event* yang paling sering ditemui, yaitu gangguan gastrointestinal. Studi yang dilakukan oleh Borowitz et. al (2006 & 2011) [12,13] menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan terjadinya *adverse event* yang signifikan pada kedua grup uji. Konstan et. al (2004) [17] juga menyatakan bahwa tidak terdapat *adverse event* yang berhubungan dengan pemberian terapi MT12 dan MT20. Data dari kejadian *adverse event* masing-masing studi dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 5. Desain Penelitian Terpilih

Penulis	Tahun	Intervensi	Periode Washout	Durasi Terapi PERT	Dosis (D) Waktu (W) Pemberian PERT	Formulasi PERT
Stead et. al. [10]	1987	Standard enteric coated tab vs Enteric coated Microsphere	Tidak disebutkan	28 hari	D: 1 tab/setiap makan. W: disaat makan.	EC pancrex V forte. ECM creon capsule
Bowler et. al. [11]	1993	Acid resistant microsphere enzyme vs acid resistant high lipase.	Tidak disebutkan	28 hari	D: 1 tab/setiap makan. W: disaat makan.	Acid Resistance ECM (L 11.100 U, A 12.000 U, P 740 U) High Acid Resistance ECM (L 11.800 U, A 13.300 U, P 815 U)
Borowitz et. al. [12]	2006	ALTU 135 vs Placebo	Tidak disebutkan	1 bulan	D: 1 tab/setiap makan. W: disaat makan atau snack	3 dosis 5.000, 25.000, 100.000 unit. L:P:A = 1:1:0,15.
Borowitz et. al. [13]	2011	Liprotamase vs Placebo	2 hari	Outpatients: 21-30 hari. Inpatients: 6 hari.	D: 1 tab/setiap makan. W: disaat makan	L 32.500 U, P 25.000 U, A 3.750 U
Graff et. al. [14]	2010	Pancrealipase delayed release 12,000 vs placebo	3-14 hari	17 hari 5 hari PERT dan 5 hari placebo. Follow up keamanan 7 hari.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	L 12.000 U
Konstant et. al. [15]	2010	Pancrealipase 20.000 (MT20) vs Placebo	Washout 3-6 hari Stabilisasi 4 hari	14 hari 7 hari PERT dan 7 hari placebo	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	L 20.000 U
Heubi et. al. [16]	2016	Novel Microbial Lipase vs Placebo	1-4 minggu	1 bulan 2 minggu PERT dan 2 minggu placebo.	D: dicampur dengan segelas air/setiap makan. W: disaat makan	L (tanpa disertai unit)
Konstant et. al. [17]	2004	Grup 1: Ultrase MT12 vs Placebo Grup 2: Ultrase MT20 vs Placebo	4 hari	12 hari 6 hari PERT dan 6 hari placebo.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	MT 12 (L 12.000 U) MT 20 (L 20.000 U)
Konstant et. al. [18]	2013	EC bicarbonate buffered PERT vs Placebo	7-10 hari	12-16 hari 6-8 hari PERT dan 6-8 hari placebo.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	L 2.500 U/kg
Mischler et. al. [19]	1982	Cotazym vs Placebo Pancrease vs Placebo	2 hari	10 hari masing masing 5 hari PERT dan 5 hari placebo.	D: 2 kap Cotazoym/setiap makan. Atau 2 kap Pancrease /setiap makan dan masing masing 1 kap setiap snack W: disaat makan	Tidak disebutkan
Taylor et. al. [20]	2016	Zenzep vs Kreon	Tidak ada washout periode.	28 hari. 14 hari Kreon dan 14 hari Zenzep.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	Masing-masing mengandung L 25.000 U
Trapnell et. al. [21]	2009	Creon 24.00 vs Placebo	3-14 hari	10 hari 5 hari Creon dan 5 hari placebo. Follow up keamanan 3-14 hari.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	L 24.000 U
Trapnell et. al. [22]	2011	Pancrease vs Placebo	Tidak disebutkan	14 hari. 7 hari Pancrease dan 7 hari placebo.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	Pancrease 10,5 (L 10.500 U, P 25.000 U, 43.750 U) Pancrease 21 (L 21.000 U, P 37.000 U, A 61.000 U).
Wooldrige et. al. [23]	2009	EUR-1008 (Zenzep) vs Placebo	6-7 hari.	14 hari. 7 hari PERT dan 7 hari placebo.	D: 1 kap/setiap makan. W: disaat makan	L 1.000 U/kg.

L: lipase, A: amilase, P: protease, EC: enteric coated, MT: microtablets, EMS: enteric coaster microspheres.

Tabel 6. Hasil

Penulis	Tahun	No. Partisipan/No. Partisipan menyelesaikan studi	Hasil	Signifikansi
Stead et. al. [10]	1987	23 / 21	Peningkatan BB: ECMP + 0,90; SECP + 0,01 Beda 0,89 (95% CI 0,21-1,56)	< 0,02
			CFA (%) ECMP 83,4 SECP 70,6 Beda 12,8 (95% CI 6,5-19,1)	< 0,001
Bowler et. al. [11]	1993	21 / 18	CFA (%) Acid resistant microsphere enzyme: 76 Acid resistant high lipase: 91 Beda 17 (95% CI 6-27)	< 0,002
Borowitz et. al. [12]	2006	129 / 117	CFA (%) Low dose Placebo 55,0; ALTU 135 56,2 Beda 1,2	< 0,0009
			Mid dose Placebo 55,6; ALTU 135 67,0 Beda 11,4	< 0,0005
			High dose Placebo 52,2; ALTU 135 96,7 Beda 17,3	< 0,0005
Borowitz et. al. [13]	2011	163 / 138	CFA (%) Peningkatan CFA Placebo 3,2; lipotamase 13,8 Beda 10,6 (95%CI 5,6-15,5)	< 0,001
Graff et. al. [14]	2010	17 / 16	CFA (%) Placebo 47,4; Pancrelipase 82,8 Beda 35,4 (95% CI 27,2-43,6)	< 0,001
Konstant et. al. [15]	2010	32 / 24	CFA (%) SD Placebo 53,9; Pancrealipase MT20 88,6 Beda 34,7 ± 25,0	< 0,001
Heubi et. al. [16]	2016	35 / 22	CFA (%) Placebo 53,8; NM-BL 72,7 Beda 18,8 (95% CI 9,7-28,0)	< 0,001
Konstant et. al. [17]	2004	59 / 47 Grup 1 : 26/22 Grup 2 : 32/25	CFA (%) SD Grup 1 (MT 12) Placebo 46,7 ± 35,8; MT 12 79,4 ± 12,5	< 0,0002
			Grup 2 (MT20) Placebo 58,7 ± 16,5; MT 20 87,3 ± 10,2	< 0,0001
Konstant et. al. [18]	2013	24 / 21	CFA (%) Placebo 43,6; EC bicarbonate pancreatin 82,5 Beda 36,2 (95% CI ± 8,4)	< 0,001
Mischler et. al. [19]	1982	10 / 10	CFA (%) SD Placebo 45,7 ± 29,6; Cotazym 73,7 ± 15,4	< 0,005
			Placebo 45,7 ± 29,6; Pancrease 84,1 ± 6,9	< 0,005
Taylor et. al. [20]	2016	96 / 86	CFA (%) Zenzep 84,1; Kreon 85,3 Beda -1,3 (95% CI -3,6 - 1,1)	0,297
			Peningkatan BB Zenzep + 0,5; Kreon + 0,5 Beda 0,0 (95% CI -0,1 - 2,0)	0,966
Trapnell et. al. [21]	2009	32 / 31	CFA (%) Placebo 49,6; Creon 24.000 88,6 Beda 39,0 SE 3,1	< 0,001
Trapnell et. al. [22]	2011	40 / 40	CFA (%) Placebo 56,4 ± 24,93; Pancreaze 86,8 ± 8,09	< 0,001
Wooldrige et. al. [23]	2009	32 / 31	CFA (%) Placebo 62,8 SE (2,6), Eur 1008 88,3 SE (2,6)	< 0,001

ECMP: enteric coated microsphere capsule preparation, SECP: standart enteric coated preparation, NM-BL: novel micobial lipase, EC: enteric coated, SE: standart error, SD: standar deviasi, BB: berat badan

Tabel 7. Keamanan Terapi PERT

Penulis	Tahun	Keamanan
Stead et. al. [10]	1987	Tidak diteliti
Bowler et. al. [11]	1993	Tidak dijelaskan.
Borowitz et. al. [12]	2006	Tidak terdapat perbedaan signifikan terjadinya adverse event pada kedua grup uji. Adverse event paling banyak, yaitu gangguan gastrointestinal.
Borowitz et. al. [13]	2011	Pada studi tidak ditemukan adverse event yang terlalu bermakna pada kedua grup uji, adverse event yang terjadi, yaitu adanya nyeri abdomen yang merupakan penyebab 4 partisipan keluar dari studi.
Graff et. al. [14]	2010	Adverse event yang terjadi adalah gangguan gastrointestinal Gangguan gastrointestinal: pancrealipase 3; plasebo 7 Nyeri abdomen: pancrealipase 1; plasebo 4 Muntah: pancrealipase 2; plasebo 0 Tidak ada perbedaan yang signifikan hasil tes laboratorium pada kedua kelompok uji.
Konstant et. al. [15]	2010	17 dan 27 partisipan mengalami treatment-emergent adverse event. 1 pasien pada kelompok plasebo mengalami severe abdominal pain.
Heubi et. al. [16]	2016	Adverse event yang terjadi paling banyak terjadi adalah gangguan gastrointestinal. Muntah: Plasebo 2; NM-BL 4 Mual: Plasebo 2; NM-BL 3 Flatulen: Plasebo 3; NMBL 3 Diare: Plasebo 1, NMBL 2
Konstant et. al. [17]	2004	Tidak terdapat adverse event yang berhubungan dengan pemberian terapi MT12 dan MT20.
Konstant et. al. [18]	2013	Adverse event yang terjadi tidak terlalu berbeda dimana pada grup terapi 76% dan pada grup plasebo 71%
Mischler et. al. [19]	1982	Tidak diteliti.
Taylor et. al. [20]	2016	Adverse event yang terjadi pada grup Zenzep dan Kreon relatif rendah dimana Zenzep 19,6% dan Kreon 25,6%.
Trapnell et. al. [21]	2009	Adverse event yang paling banyak terjadi, yaitu gangguan gastrointestinal. Feses abnormal: Plasebo 6; Creon 1 Flatulen: Plasebo 8; Creon 3 Nyeri abdomen: Plasebo 8; Creon 3 Nyeri abdomen atas: Plasebo 2; Creon 0
Trapnell et. al. [22]	2011	Adverse event yang terjadi: Diare: Plasebo 4, Pancreaze 0 Nyeri abdomen: Plasebo 3; Pancreaze 2 Flatulen: Plasebo 3; Pancreaze 1
Wooldrige et. al. [23]	2009	Tidak ada adverse event yang serius dan kematian akibat EUR-1008 NM-BL: novel microbial lipase

Cystic fibrosis merupakan suatu gejala dimana terjadi mutasi pada gen *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), mutasi gen ini akan mengakibatkan terjadinya gangguan transporter ion natrium dan bikarbonat sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan pH dan peningkatan viskositas mukus [3,4]. Peningkatan viskositas ini akan menyebabkan penurunan kemampuan pembersihan mukus, terjadinya infeksi pernafasan berulang, dan kegagalan sistim pernafasan [4]. Selain saluran pernafasan organ lain seperti pankreas juga mengalami gangguan yang diakibatkan oleh peningkatan viskositas mukus, hal ini akan menyebabkan penyumbatan saluran empedu dan kegagalan produksi enzim empedu seperti lipase, protease, dan amilase [3]. Gangguan produksi enzim ini akan menyebabkan pasien cystic fibrosis mengalami *pancreatic insufficiency* dan akan terjadi penurunan absorpsi lemak dan protein dalam tubuh [3]. Terjadinya *pancreatic insufficiency* ini

dapat diterapi dengan menggunakan *pancreatic enzyme replacement therapy* (PERT) [4].

Sediaan PERT yang beredar di pasaran mulai dikaji oleh FDA mulai tahun 2004, tetapi masih ditemukan sediaan PERT dengan komposisi, formulasi, dan bioavailabilitas yang tidak konsisten, sehingga tidak semua PERT efektif untuk mengatasi gangguan absorpsi lemak pada pasien yang mengalami *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis [4]. Oleh karena alasan inilah peneliti melakukan sebuah kajian sistematis dari studi RCT yang membandingkan efikasi dan keamanan dari sediaan PERT dengan plasebo atau sediaan PERT yang berbeda formulasi, sehingga dari kajian sistematis ini nanti dapat dilihat apakah sediaan PERT akan lebih baik dalam meningkatkan % *Coefficiency Fat Absorption* (CFA) dibanding dengan plasebo atau perbandingan formulasi mana yang dapat lebih baik meningkatkan CFA dan juga melihat keamanan dari *adverse event* terkait PERT selama studi RCT dilakukan.

Empat belas studi yang dikaji, semua studi memperlihatkan peningkatan % CFA dari pemberian terapi PERT. Peningkatan % CFA dari semua studi mencapai rentang > 60% sampai > 80%. Studi yang membandingkan sediaan PERT dengan plasebo menunjukkan hasil bahwa PERT mampu meningkatkan % CFA menjadi > 70% sementara plasebo memiliki % CFA sekitar 40%. Sementara untuk studi yang membandingkan antara *enteric coated microspheres* dan *enteric coated standard* didapatkan hasil bahwa *enteric coated microspheres* menunjukkan peningkatan % CFA lebih besar dari *enteric coated* biasa, hal ini karena *enteric coated microspheres* PERT diformulasi agar dapat menghindari retensi lambung dan dapat lebih cepat terdispersi, tetapi kelemahan dari jenis tablet ini adalah harganya yang lebih mahal dari formulasi tablet yang biasa [10]. Salah satu studi membandingkan *enteric coated microspheres* dan *enteric coated micospeheres* dengan lipase dosis tinggi, studi ini menunjukkan bahwa PERT dengan lipase dosis tinggi dapat meningkatkan % CFA dan dapat mengurangi kebutuhan penggunaan tablet PERT, tetapi pada studi ini tidak diteliti *adverse event* yang terjadi sehingga tidak ada data keamanan pemberian lipase dosis tinggi tetap aman jika digunakan atau tidak [11].

Pemberian terapi PERT walaupun meningkatkan % CFA tetapi pada kebanyakan studi tidak dijelaskan mengenai perbaikan status nutrisi dari partisipan seperti adanya peningkatan berat badan, peningkatan tinggi badan pada anak-anak, atau peningkatan *body mass index* (BMI) dari partisipan, hal ini kemungkinan terjadi karena durasi studi yang singkat. Beberapa studi melakukan durasi pemberian terapi PERT terlalu pendek seperti 5 sampai 8 hari, hal ini yang akan menjadikan pertanyaan apakah terapi PERT jangka panjang dapat meningkatkan status nutrisi dari pasien.

Selain itu beberapa studi memiliki jumlah partisipan yang kecil, dan hal tersebut kemungkinan akan menyebabkan bias dan akan memberikan rentang confidence interval yang lebar, selain itu jumlah partisipan yang kecil pada penelitian yang membandingkan sediaan PERT dengan perbedaan formulasi tidak cukup untuk menunjukkan non inferioritas dari suatu sediaan [24].

Terapi PERT dinilai aman digunakan untuk mengatasi *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis, selain itu terapi PERT juga dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. *Adverse event* yang paling banyak terjadi, yaitu gangguan gastrointestinal, selain itu terapi PERT juga menunjukkan tidak adanya indikasi abnormal pada tes laboratorium selama pemberian terapi PERT. Keamanan dari terapi PERT ini sendiri harus juga dilihat dalam jangka panjang sehingga *adverse event* yang terjadi selama pemakaian jangka panjang diketahui dan menjadi pertimbangan dalam terapi *pancreatic insufficiency*.

Penilaian dari metodologi studi yang terpilih, penulis menyimpulkan bahwa hampir semua studi memiliki kualitas metodologi yang rendah, hal ini karena ketidakjelasan proses randomisasi, *allocation concealment*, penyamaran bentuk sediaan dengan bentuk dan tempat yang identik, serta kecilnya jumlah partisipan di beberapa studi.

4 Kesimpulan

Dari empat belas studi yang dikaji mengenai perbandingan efikasi dari sediaan PERT dibandingkan plasebo atau formulasi yang berbeda didapatkan bahwa pemberian terapi PERT pada pasien yang mengalami *pancreatic insufficiency* pada pasien cystic fibrosis dapat meningkatkan % CFA dan pemberian terapi PERT dinilai relatif aman dan dapat ditoleransi oleh pasien.

5 Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan tidak ada konflik kepentingan apapun pada penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] Boeck KD. 2020. Cystic Fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatrica*. 109:893-899.
- [2] Ahmed S, Cheok G, Goh AE, Han A, Hong SJ, Indawati W, et. al. 2020. Cystic Fibrosis in Asia. *Pediatr Respir Crit Care Med*. 4:8-12.
- [3] Patel SD, Bono TR, Rowe SM, et. al. 2020. CFTR targeted therapies: Recent advances in cystic Fibrosis and Possibilities in other disease of the airways. *Eur Respir Rev*. 20: 190068.
- [4] Baker SS. 2008. Delayed release pancreatic lipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis.

- Therapeutic and Clinical Risk Management. 4(5) 1079-1084.
- [5] Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. 2019. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, Diagnosis and Management. *Clinical and experimental Gastroenterology*. 12 129-139.
- [6] Stalling V, Stark L, Robinson K, Feranchak A, Quinton H. 2008. Evidence-based practice recommendation for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*. 108 (5):832-9.
- [7] Borowitz D, Baker SS, Duffy L. 2004. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 145:322-6.
- [8] Laniro G, Pecere S, Giorgio V. 2016. Digestive enzyme supplementation in gastrointestinal disease. *Current drug metabolism*. 17:187-193.
- [9] Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Cohen M, Casey S et al. 2005. A phase 2 study of Theraclec-total enzymes in CF patients with pancreatic insufficiency (PI). *Pediatric Pulmonology*. 28.
- [10] Stead RJ, Skypala I, Hodson ME, Batten JC. 1987. Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with a standard enteric coated preparation. *Thorax*. 42(7):533-7.
- [11] Bowler IM, Wolfe SP, Owens HM, Sheldon TA, Littlewood JM, Walters MP. 1993. A double blind lipase for lipase comparison of a high lipase and standard pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 68 : 227-230.
- [12] Borowitz D, Goss CH, Limauro S, Konstan MW, Blake K, Casey S, et al. 2006. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 149(5):658-62.
- [13] Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Chatfield B, Cipolli M, et al. 2011. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 10(6):443-52.
- [14] Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. 2010. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther*. 32(1):89-103.
- [15] Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. 2010. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Res Pract*. 898193.
- [16] Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, et al. 2016. Safety and Efficacy of a Novel Microbial Lipase in Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency due to Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Pediatr*. 176:156-61 e1.
- [17] Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. 2004. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther*. 20(11-12):1365-71.
- [18] Konstan MW, Accurso FJ, Nasr ZS, Ahrens RC, Graff GR. 2013. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clinical Investigation*. 3(8), 723-729.
- [19] Mischler EH, Parrell S, Farrell PM, Odell GB. 1982. Comparison of effectiveness of pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 136: 1060-1063.
- [20] Taylor CJ, Thieroff-Ekerdt R, Shiff S, Magnus L, Fleming R, Gommoll C. 2016. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 15(5):675-80.
- [21] Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. 2009. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 8(6):370-7.
- [22] Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. 2011. Efficacy and safety of PANCREAZE(R) for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 10(5):350-6.
- [23] Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake KV, Nasr SZ, et al. 2009. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros*. 8(6):405-17.
- [24] Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, Dimagno MJ, Schoenfeld PS. 2009. Systematic review : efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. (31), 57-72.



p-ISSN: 2303-0267
e-ISSN: 2407-6082
Volume 3 Nomor 4
Juli-Agustus 2021

Jurnal
Sains dan Kesehatan

Sains dan Ilmu-Ilmu Kesehatan



Diterbitkan Oleh
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman
Samarinda, Kalimantan Timur
Indonesia

Jurnal Sains dan Kesehatan J. Sains. Kes.	Volume 3	Nomor 4	Halaman 375-632	Samarinda 31 Agustus 2021	<i>p-ISSN</i> 2303-0267	<i>e-ISSN</i> 2407-6082
--	-------------	------------	--------------------	------------------------------	----------------------------	----------------------------



p-ISSN:2303-0267
e-ISSN: 2407-6082
Volume 3 Nomor 4
Juli-Agustus 2021

Jurnal Sains dan Kesehatan

Informasi Editorial

Kebijakan Journal:

Fakultas Farmasi Unmul dan para editor tidak bertanggung jawab terhadap segala pernyataan dan pandangan yang dinyatakan penulis naskah.

Pengiriman Naskah:

Naskah dikirimkan via online melalui laman website: <https://jsk.farmasi.unmul.ac.id> dengan mengikuti petunjuk penulisan yang ada di website tersebut.

Jurnal Sains dan Kesehatan

p-ISSN: 2303-0267 dan e-ISSN: 2407-6082, diterbitkan Enam kali setahun oleh Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman.

Alamat: Gedung Administrasi Fakultas Farmasi, Jl. Penajam, Kampus Unmul Gunung Kelua, Kota Samarinda, Kalimantan Timur.



p-ISSN:2303-0267
e-ISSN: 2407-6082
Volume 3 Nomor 2
Mei-Juni 2021

Jurnal Sains dan Kesehatan

DAFTAR ISI

Halaman

From Editor

Front Cover, Editorial Information, Table of Content, Author Guideline,
Back Cover i-xviii

Articles

Validasi Metode Penetapan Kadar Boraks pada Kerupuk Puli Menggunakan
Spektrofotometer UV-Vis

Oppie Anngela, Afidatul Muadifah, Dhanang Prawira Nugraha 375-381

Analisa Perbandingan Kadar Vitamin C Sediaan Kapsul Bubuk Bawang Putih (*Allium
sativum*, L.) Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis

Ema Krismawar Sari, Rahma Diyan Martha, Afidatul Muadifah 382-389

Hubungan Kadar Hemoglobin Terглиkosilasi (HbA1c) dengan Estimasi Laju Filtrasi
Glomerulus (eLFG) Pasien DM Tipe II di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama

Betty Rachma, Ani Widyastuti 390-395

Analisis Kontak Pasien TB Terkonfirmasi Bakteriologis di Wilayah Kerja Puskesmas
Kecamatan Kongbeng Kabupaten Kutai Timur Tahun 2019

Meri Utari Susanthi, Rahmat Bakhtiar, Marwan Marwan 96-403

Analysis of Platelet Count on Liver Cirrhosis Patients Based on Child-Pugh Classification	
Renanda Maulidya Fadyla, Rahmat Bakhtiar, RR. Ignatia Sinta Murti	404-410
Hubungan Penggunaan Smartphone dengan Keluhan Tension Type Headache pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman	
Annas Rabbani, Arie Ibrahim, Abdillah Iskandar	411-416
Gambaran Visum et Repertum (VeR) Perlukaan di Instalasi Kedokteran Forensik dan Medikolegal RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda Tahun 2015-2019	
Andre Wijaya, Daniel Umar, Hary Nugroho	417-423
Profil Drug Related Problems (DRPs) Penggunaan Antibiotik pada Pasien Anak dengan Diare Infeksi di RSUD Provinsi NTB Tahun 2018	
Ega Yuspita, Raisya Hasina, Candra Eka Puspitasari	424-428
Efek Induksi Proliferasi Sel Osteoblas Tulang Trabekular Mencit Jantan oleh Ekstrak Etanol 96% Daun Semanggi (<i>Marsilea crenata</i> Presl.)	
Agnis Pondineka Ria Aditama, Faisal Akhmal Muslikh, Izza Nailia Shirvi, Firsta Roisatul Islamiyah, Kurniawan Hidayat Perdana Putra, Fidia Rizkiah Inayatillah, Weka Sidha Bhagawan, Burhan Ma'arif, Asri Wido Mukti, Asti Rahayu	429-435
Hubungan Lama Penggunaan Amlodipine dengan Derajat Keluhan Mata Kering pada Pasien Hipertensi	
Fadillah Hana Hafifah, Nur Khoma Fatmawati, Fransiska Anggreni Sihotang, Siti Khotimah	436-440
Hubungan Usia, Kadar Hemoglobin Pretransfusi dan Lama Sakit terhadap Kualitas Hidup Anak Talasemia di Samarinda	
Hurria Maulana Ali, Annisa Muhyi, Yudanti Riastiti	441-447
Analisis Kadar Alkohol pada Minuman Beralkohol Tradisional (Arak) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis	
Benedicta R.H Nahak, Ahmad Irsyad Aliah, Suhrah Febrina Karim	448-454

Analisis Multiatribut Berdasarkan Minat Konsumen Se-Bandung Raya Terhadap Pengembangan Produk Baru Hairtonic (*Allium Cepa L.*) Sebagai Antiketombe

Furi Junia Defiq, Fauzia Ningrum Syaputri, Asti Yunia Rindarwati 455-461

Hubungan antara Ukuran Massa dan Derajat Tumor dengan Glasgow Coma Scale Pra dan Pasca Tumor Reseksi Bedah Meningioma dan Karnofsky Performance Scale Pasca Tumor Reseksi Bedah Meningioma di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda Januari 2018 – Maret 2020

Berta Ramadhani Ishaq, Arie Ibrahim, Abdillah Iskandar 462-469

Freezed Drying of Kelor Leaves Extract (*Moringa oleifera Lam.*)

Yonathan Tri Atmodjo Reubun, Shirly Kumala, Siswa Setyahadi, Partomuan Simanjuntak 470-474

Efek Penghambatan Ekspresi ER β Bebas oleh Fraksi n-Butanol Daun Semanggi (*Marsilea crenata Presl.*) pada Sel hFOB 1.19

Burhan Ma'arif, Agnis Pondineka Ria Aditama, Faisal Akhmal Muslikh, Dewi Perwito Sari, Ira Purbosari, Hening Laswati, Mangestuti Agil 475-481

Gambaran Tingkat Kecemasan Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman Sebelum Menghadapi OSCE

Devi Permata Sari, Hary Nugroho, Abdillah Iskandar 482-488

Identifikasi Faktor-Faktor Kejadian Anemia pada Ibu Hamil di Kecamatan Amahai Kabupaten Maluku Tengah

Rifatolistia Tampubolon, Jeanita Fernanda Lasamahu, Bagus Panuntun 489-505

Hubungan Antara Internet Addiction dengan Depresi pada Siswa SMA Negeri 3 Samarinda Pengguna Smartphone

Dini Anggraini, M. Khairul Nuryanto, Eka Yuni Nugrahayu 506-511

Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico

Denis Mery Mirza, Burhan Ma'arif, Ira Purbosari, Suko Hardjono,
Mangestuti Agil 512-519

Analgesic Activity of Bitter Melon Leaves Ethanol Extract in Mice (*Mus musculus*)

Nisa Najwa Rokhmah, Moerfiah Moerfiah, Hijib Sihabullah 520-524

Perbandingan Insiden Shivering Pasca Operasi dengan Anestesi Umum dan Anestesi Spinal di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

Elsa Syafira Hidayah, M. Rizqan Khalidi, Hary Nugroho 525-530

Formulasi dan Evaluasi Sabun Padat Transparant Ekstrak Frezzed Drying Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan L*) Sebagai Sabun Anti Jerawat

Yulyuswarni Yulyuswarni, Endah Ratnasari Mulatasih 531-537

Keterkaitan Antara Kejadian ISPA, Indeks Massa Tubuh (IMT), Dan Prestasi Akademis Pada Siswa Sekolah Dasar di Manokwari

Florensy Gohao, Arwyn Weynand Nusawakan, Angkit Kinasih 538-544

Uji Aktivitas Antidiabetes Minyak Ikan Sepat Rawa (*Trichopodus Trichopterus*) Asal Kalimantan Selatan

Karunita Ika Astuti, Fitriyanti Fitriyanti, Norhasanah Norhasanah 545-550

Profil Hematologi Pasien Malaria Rawat Inap di RSUD Panglima Sebaya Kabupaten Paser Periode Januari 2015-Maret 2018

Annisa Salsabila, Carta A. Gunawan, Hadi Irawiraman 551-557

Potensi Medication error Pada Resep di Salah Satu Apotek di Kota Kadipaten

Ida Lisni, Nurani Eka Gumilang, Eva Kusumahati 558-568

Pengaruh Iradiasi Sinar Gamma Dosis 7 Kgy Terhadap Kualitas Mikrobiologi Biskuit Pati Umbi Taka (*Tacca leontopetaloides* (L.) Kuntze)

Novriyanti Lubis, Doni Ansari, Shendi Suryana, Vingki Pratiwi Ganenggara, Rahmayanti Rahmayanti 569-575

Hubungan antara Usia, Lama Keluhan Nyeri Abdomen, Nilai Leukosit, dan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Kejadian Apendisitis Akut Perforasi di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

Nurnadhirah Mirantika, Danial Danial, Bambang Suprpto 576-585

Hubungan antara Kualitas Tidur dengan Tingkat Stres pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Muh. Rijal Muttaqin, Denny Jeffry Rotinsulu, Sulistiawati Sulistiawati 586-592

Review

Review: Kandungan Kalium dan Natrium dalam Air Kelapa dari Tiga Varietas Sebagai Minuman Isotonik Alami

Gugup Prasetyo, Novriyanti Lubis, Effan Cahyati Junaedi 593-600

Kajian Metode Ekstraksi dan Analisis Senyawa Astaxanthin yang Terkandung dalam Udang

Melvia Sundalian, Sri Gustini Sri Gustini, Fany Fistika Rishadi 601-610

Kinerja Bidan dalam Memberikan Pelayanan Antenatal Care: Suatu Kajian Pustaka

Bella Octaviani Violinansa, Chriswardani Suryawati, Rani Tyas Budiyantri 611-619

Efikasi dan Keamanan dari Pancreatic Enzyme Replacement Therapy pada Pasien Cystic Fibrosis: Sebuah Kajian Sistematis
Efficacy and Safety of Pancreatic Replacement Therapy (PERT) for patient with Cystic Fibrosis: A Systematic Review

Ni Made Suastini, Fauna Herawati 620-632



p-ISSN:2303-0267
e-ISSN: 2407-6082
Volume 3 Nomor 4
Juli-Agustus 2021

Jurnal Sains dan Kesehatan

LIST OF INDEXING



PKP|INDEX



Jurnal **Sains dan Kesehatan**

Untuk **contoh** layout artikel yang akan disubmit dapat dilihat pada **bagian akhir** dari dokumen ini. File **template artikel** dapat **diunduh (download)** pada laman website jurnal sains dan kesehatan (<https://jsk.farmasi.unmul.ac.id>).

PERSYARATAN DAN FORMAT PENULISAN

Persyaratan Umum

Penulis yang akan menyerahkan naskah ke redaksi Jurnal Sains dan Kesehatan harus memperhatikan persyaratan umum berikut:

- Naskah yang ditulis harus berkaitan dengan bidang ilmu Farmasi dan kesehatan.
- Naskah merupakan artikel asli (belum pernah dipublikasikan di tempat lain) yang bersumber dari hasil kajian atau penelitian.
- Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris.
- Naskah disertai abstrak dalam bahasa Indonesia dan Inggris (*bilingual*).
- Naskah disertai *keywords* dalam bahasa Inggris.
- Pengiriman naskah disertai biodata penulis, seperti nama lengkap, alamat instansi (afiliasi), dan alamat surat elektronik (*email*).
- Naskah dikirim melalui online *submission* pada website jurnal yaitu <https://jsk.farmasi.unmul.ac.id>, dengan mendaftar secara online sebagai user.
- Naskah yang masuk akan diseleksi oleh dewan redaksi. Jika dianggap perlu, naskah akan disunting melalui konsultasi dengan penulisnya.

Format dan Sistematika

1. **Naskah dikirim ke redaksi jurnal dalam bentuk *softcopy* (Word), dengan format sebagai berikut:**
 - Ukuran kertas A4 (21 cm × 21,7cm) dengan margin halaman, kiri 3 cm, atas 3,5 cm, kanan 2,5 cm, bawah 3 cm.
 - Penulisan naskah disusun dengan jarak spasi 1, format satu kolom;

- Penulisan judul naskah dan judul bahasan ditulis dengan huruf tebal (*bold*).

2. Naskah ditulis dengan sistematika penulisan sebagai berikut:

- **Judul** (Times New Roman 12). Judul harus spesifik, jelas, ringkas, informatif, menggambarkan substansi atau isi dari tulisan, dan dapat menggugah rasa untuk membaca. Judul tidak perlu diawali dengan kata penelitian/analisis/studi, kecuali kata tersebut merupakan pokok bahasan. Judul dibuat dalam bahasa Indonesia dan Inggris (*bilingual*),
 - **Nama Penulis** (Times New Roman 12). Penulis harus menggunakan nama asli (bukan nama samaran) dan tidak mencantumkan gelar keserjanaan. Penulis korespondensi diberi tanda asterik (*).
 - **Afiliasi Penulis** (Times New Roman 12). Afiliasi merupakan alamat instansi/lembaga tempat penulis bekerja/berkarya/studi.
 - **Korespondensi** (Times New Roman 12). Korespondensi berisi alamat surat elektronik (*email*) penulis korespondensi.
 - **Abstract dan Abstrak** (Times New Roman 12). Isi *abstract* atau abstrak (Times New Roman 12). Abstrak dibuat dalam bahasa Indonesia dan Inggris (*bilingual*). Abstrak terdiri atas pokok permasalahan, tujuan, metode, hasil, dan/atau hasil kajian/penelitian. Abstrak ditulis dalam bentuk satu paragraf, tanpa acuan (referensi), tanpa singkatan/akronim, dan tanpa *footnote*. Abstrak ditulis bukan dalam bentuk matematis, pertanyaan, dan dugaan. Abstrak bukan merupakan hasil *copy paste* dari kalimat yang ada dalam naskah. Isi abstrak paling banyak memuat 200 kata.
 - Kata *keywords* (Times New Roman 12) dan isi *keywords* (Times New Roman 12). *Keywords* atau kata kunci harus dalam bahasa Inggris yang sesuai dengan kaidah/standar *thesaurus*. Jumlah *keywords* minimal tiga *keywords* dan maksimal lima *keywords*.
1. **Pendahuluan** (Times New Roman 12). Isi pendahuluan ditulis dengan font Times New Roman 12. Seluruh referensi yang digunakan dalam naskah (dijadikan sebagai sumber kutipan), harus ada dalam daftar rujukan (*references*). Referensi/sitasi menggunakan urutan penomoran angka arab dengan menggunakan kurung [angka], contoh [1] jika satu referensi, [2, 3] jika dua referensi dan [4-6] jika tiga atau lebih referensi yang berurutan dan [1, 4, 7] untuk yang tidak berurutan. **Nomor Pustaka/sitasi disusun berdasarkan urutan referensi yang pertama kali ditemukan pada artikel.**
 2. **Metode** (Times New Roman 12). Isi metode ditulis dengan font Times New Roman 12. Metode merupakan rangkaian kerja dalam pelaksanaan penelitian, mulai dari cara pelaksanaan pengambilan data hingga analisis data.
 3. **Hasil dan Pembahasan** (Times New Roman 12). Isi hasil dan pembahasan dibuat dalam satu kesatuan yang utuh dan ditulis dengan font Times New Roman 12. Hasil bukan merupakan data mentah, melainkan data yang sudah diolah/dianalisis dengan metode yang telah ditetapkan. Pembahasan adalah perbandingan hasil yang diperoleh dengan konsep/teori yang ada. Isi hasil dan pembahasan mencakup pernyataan, tabel, gambar, diagram, grafik, sketsa, dan sebagainya.
 4. **Kesimpulan** (Times New Roman 12). Isi kesimpulan ditulis dengan font Times New Roman 12. Kesimpulan merupakan ikhtisar dari hasil pembahasan penelitian yang telah dilakukan.

- **Ucapan Terima Kasih** (*optional*) (Times New Roman 12). Isi ucapan terima kasih dengan font Times New Roman 12.
- **Kontribusi Penulis** (Times New Roman 12). **Tuliskan kontribusi dari masing-masing penulis pada naskah yang dibuat.**
- **Etik** (*optional*) (Times New Roman 12). jika menggunakan manusia sebagai subyek penelitian dan jika menggunakan hewan uji sebagai subyek penelitian. **Tuliskan nomor SK Etik dari komisi etik.**
- **Konflik Kepentingan** (Times New Roman 12).
- **Daftar Pustaka** (Times New Roman 12). Isi daftar pustaka ditulis dengan font Times New Roman 12. Daftar pustaka merupakan sumber acuan/rujukan yang dijadikan bahan kutipan penulisan naskah. Penulisan daftar pustaka menggunakan aturan *Nomor* contoh [1]. Penulisan dan penyusunan daftar pustaka sebaiknya menggunakan aplikasi *reference manager* seperti **Mendeley** atau **Endnote**.

3. Penulisan Tabel dan Gambar

- **Judul Tabel** (Times New Roman 12). Isi tabel ditulis dengan font Times New Roman 12. Judul tabel ditulis **di atas** tabel. Tabel *ditulis secara berkelanjutan*, misalnya Tabel 1, Tabel 2, Tabel 3, dst. Tabel harus diikuti dengan sumber tabel, jika dikutip dari sumber lain.
- **Judul Gambar (termasuk diagram, grafik, bagan, sketsa, prototipe, database)** (Times New Roman 12). Judul gambar ditulis **di bawah** objek gambar. Objek ditulis secara berkelanjutan, misalnya Gambar 1, Gambar 2, Gambar 3, dst. Objek harus diikuti dengan sumber objek, jika dikutip dari sumber lain.

4. Penulisan Kutipan

Kutipan adalah gagasan atau pemikiran penulis lain (atau penulis sendiri dalam karya lain) yang dijadikan sumber referensi untuk dikutip tanpa mengubah maknanya. Penulisan kutipan naskah pada Jurnal Sains dan Kesehatan menggunakan sistem [angka arab], contoh [1] jika satu referensi, [2, 3] jika dua referensi dan [4-6] jika tiga atau lebih referensi yang berurutan, dan [1, 4, 7] untuk yang tidak berurutan. Penulisan kutipan naskah jurnal Sains dan Kesehatan sebaiknya menggunakan aplikasi *reference manager* seperti **Endnote**, **Zotero**, atau **Mendeley**.

Contoh: Format Penulisan Kutipan Naskah Jurnal Sains dan Kesehatan

1. Di akhir kalimat

Untuk memudahkan dan mengoptimalkan pelayanan akreditasi jurnal ilmiah, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia menerapkan sistem teknologi informasi yang memungkinkan akses informasi secara *online* [1].

Terbitan berkala ilmiah adalah publikasi yang diterbitkan secara berkala dalam kurun waktu tertentu yang disusun berdasarkan kaidah penulisan ilmiah [2].

2. Di awal kalimat

Hartinah [3] mengatakan bahwa untuk memudahkan dan mengoptimalkan pelayanan akreditasi jurnal ilmiah, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia

menerapkan sistem teknologi informasi yang memungkinkan akses informasi secara *online*.

Menurut Nashihuddin [4], terbitan berkala ilmiah adalah publikasi yang diterbitkan secara berkala dalam kurun waktu tertentu yang disusun berdasarkan kaidah penulisan ilmiah.

5. Penulisan Daftar Pustaka atau Rujukan

Daftar pustaka adalah semua sumber bahan bacaan atau literatur yang dijadikan kutipan penulisan naskah. Penulisan dan penyusunan daftar pustaka naskah Jurnal Sains dan Kesehatan menggunakan aturan *Numbered Style* (contoh [1] jika satu referensi, [2, 3] jika dua referensi dan [4-6] jika tiga atau lebih referensi yang sberurutan, dan [1, 4, 7] untuk yang tidak berurutan). Daftar pustaka sebaiknya dikelola dengan aplikasi *reference manager* seperti **Endnote**, **Zotero**, dan **Mendeley**.

Nomor Pustaka/sitasi disusun berdasarkan urutan referensi yang pertama kali ditemukan pada artikel.

Contoh style penulisan daftar pustaka:

- [1] Author, Year. Title. *Nama Journal*. **Volume**. (Issue). Pages. (reference style for journal)
- [2] Author, Year. Title. Publisher. Place (reference style for book)
- [3] Dan seterusnya.....

Untuk contoh layout artikel yang akan disubmit dapat dilihat pada halaman selanjutnya.

Judul Artikel dalam Bahasa Indonesia (Huruf Times New Roman, 12 pt, 1 Spasi, Centered)

Title of Paper in English (Font Times New Roman, 12 pt, 1 Space, Centered)

**Nama Penulis Pertama^{1,*}, Nama Penulis Kedua², Nama Penulis Ketiga³,
Nama Penulis Keempat⁴, dst (nama tanpa gelar)**

¹Afiliasi Penulis Pertama, contoh: Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

²Afiliasi Penulis Kedua

³Afiliasi Penulis Ketiga

⁴Afiliasi Penulis Keempat

*Email korespondensi: penulis@email.com

Abstract (in English)

Font times new roman, 12 pt, 1 space, Justify text, 1 column, maximum 200 word. Font times new roman, 12 pt, 1 space, Justify text, 1 column, maximum 200 word. Font times new roman, 12 pt, 1 space, Justify text, 1 column, maximum 200 word. Font times new roman, 12 pt, 1 space, Justify text, 1 column, maximum 200 word. Font times new roman, 12 pt, 1 space, Justify text, 1 column, maximum 200 word.

Keywords: font times new roman, 12 pt, 3-5 words

Abstrak (dalam Bahasa Indonesia)

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, maksimal 200 kata. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, maksimal 200 kata. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, maksimal 200 kata. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, maksimal 200 kata. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, maksimal 200 kata.

Kata kunci: huruf times new roman, 12 pt, 3-5 kata

1 Pendahuluan

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang pertama ditemukan diberikan nomor sitasi 1, contoh sitasi menjadi seperti ini [1]. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang kedua ditemukan diberikan nomor sitasi 2, contoh sitasi menjadi seperti ini [2]. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan

ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang ketiga ditemukan diberikan nomor sitasi 3, contoh sitasi menjadi seperti ini [3].

Penulisan kutipan naskah (sitasi) menggunakan sistem [angka arab], contoh [1] jika satu rerefensi, [2, 3] jika dua referensi dan [4-6] jika tiga atau lebih refererensi yang berurutan, dan [1, 4, 7] untuk yang tidak berurutan. Penulisan kutipan naskah jurnal Sains dan Kesehatan sebaiknya menggunakan aplikasi *reference manager* seperti **Mendeley** atau **Endnote**.

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan (bagian ini dapat disesuaikan sesuai dengan kebutuhan penulis)

2.2 Prosedur (bagian ini dapat disesuaikan sesuai dengan kebutuhan penulis)

2.3 dan seterusnya, (bagian ini dapat disesuaikan sesuai dengan kebutuhan penulis)

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang pertama ditemukan diberikan nomor sitasi 1, contoh sitasi menjadi seperti ini [1]. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang kedua ditemukan diberikan nomor sitasi 2, contoh sitasi menjadi seperti ini [2]. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang ketiga ditemukan diberikan nomor sitasi 3, contoh sitasi menjadi seperti ini [3].

Penulisan kutipan naskah (sitasi) menggunakan sistem [angka arab], contoh [1] jika satu rerefensi, [2, 3] jika dua referensi dan [4-6] jika tiga atau lebih refererensi yang berurutan, dan [1, 4, 7] untuk yang tidak berurutan. Penulisan kutipan naskah jurnal Sains dan Kesehatan sebaiknya menggunakan aplikasi *reference manager* seperti **Mendeley** atau **Endnote**.

3 Hasil dan Pembahasan

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang pertama ditemukan diberikan nomor sitasi 1, contoh sitasi menjadi seperti ini [1]. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung [], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang kedua ditemukan diberikan nomor sitasi 2, contoh sitasi menjadi seperti ini [2]. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom, sitasi disusun berdasarkan urutan ditemukannya sitasi pada artikel dengan menggunakan sistem sitasi angka di dalam kurung

[], dengan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya. Sitasi yang ketiga ditemukan diberikan nomor sitasi 3, contoh sitasi menjadi seperti ini [3].

Penulisan kutipan naskah (sitasi) menggunakan sistem [angka arab], contoh [1] jika satu referensi, [2, 3] jika dua referensi dan [4-6] jika tiga atau lebih referensi yang berurutan, dan [1, 4, 7] untuk yang tidak berurutan. Penulisan kutipan naskah jurnal Sains dan Kesehatan sebaiknya menggunakan aplikasi *reference manager* seperti **Endnote**, **Zotero**, atau **Mendeley**.

Tabel dan gambar harus dirujuk dalam naskah artikel.

Garis tabel hanya garis horizontal yang dibolehkan. Nomor Tabel menggunakan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya, huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, lihat contoh pada Tabel 1 dan Tabel 2.

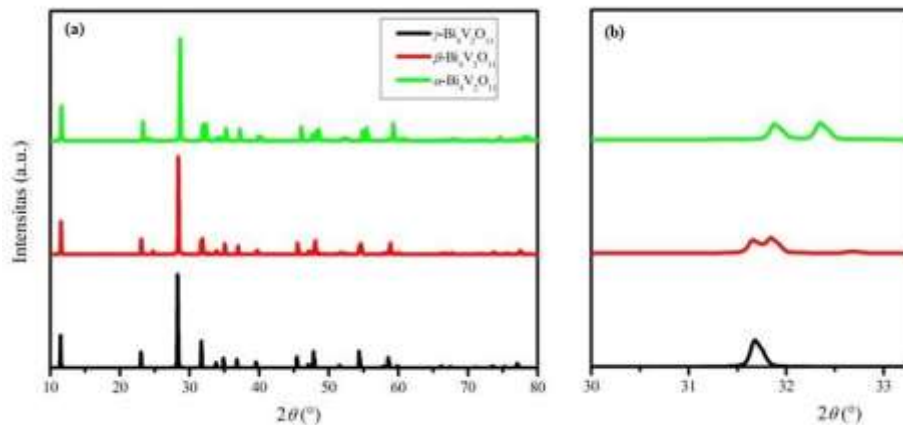
Demikian pula dengan gambar, sistem penomorannya seperti penomoran pada tabel. Nomor Gambar menggunakan penomoran angka arab 1, 2, 3, dan seterusnya, huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi. Pada template ini diberikan beberapa contoh gambar agar memudahkan dalam memahami gambar yang menjadi standar Jurnal Sains dan Kesehatan. Lihat contoh pada Gambar 1, Gambar 2, Gambar 3, dan Gambar 4, serta Gambar 5.

Tabel 1 Judul Tabel

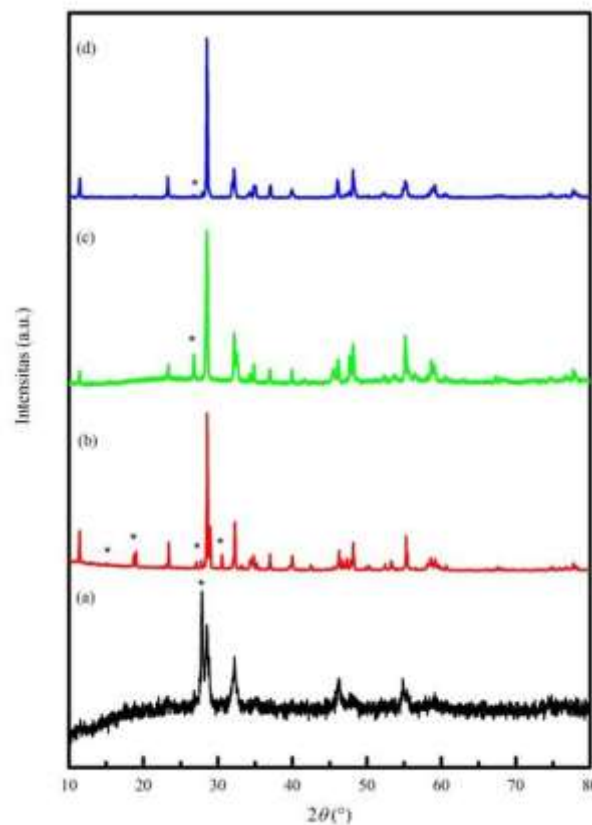
Sampel	Kandungan (%)				
	Karbohidrat	Protein	Asam Lemak	Vitamin	Air
1	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai
2	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai
3	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai
4	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai
Dan seterusnya	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai	Nilai

Tabel 2 Hasil studi difraksi sinar-X dan neutron BIMEVOX sebagai fungsi suhu.

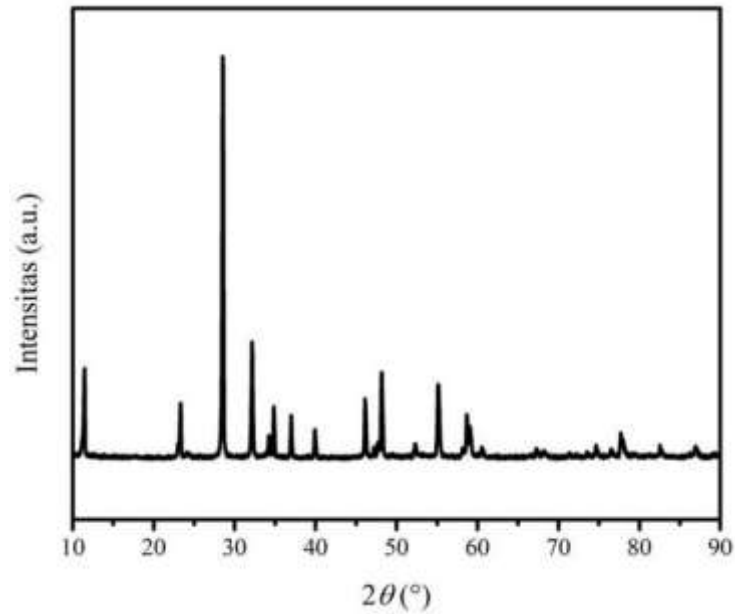
No.	Oksida	Suhu transisi	Fasa transisi	Referensi
1.	BICOVOX	507 °C	$\gamma - \gamma'$	[8]
2.	BICEVOX	550 °C	$\beta - \gamma$	[9]
3.	BIHFVOX	400 °C	$\beta - \gamma$	[10]
4.	BIGAVOX	525 °C	$\beta - \gamma$	[11]



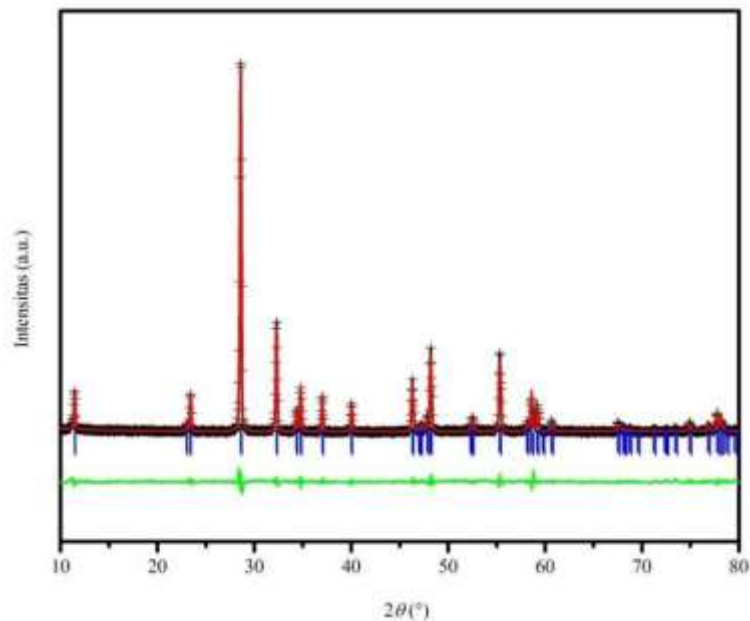
Gambar 1 Pola difraksi sinar-X polimorf oksida BIVOX pada sudut 2θ (a) $10-80^\circ$ dan (b) $30-33^\circ$. Puncak khas difraksi polimorf α yaitu pada 2θ $31,7$ dan $32,32^\circ$, puncak khas polimorf β yaitu pada 2θ $31,6$ dan $31,8^\circ$; sedangkan puncak khas polimorf γ yaitu pada 2θ $31,6^\circ$. Diambil dari [12].



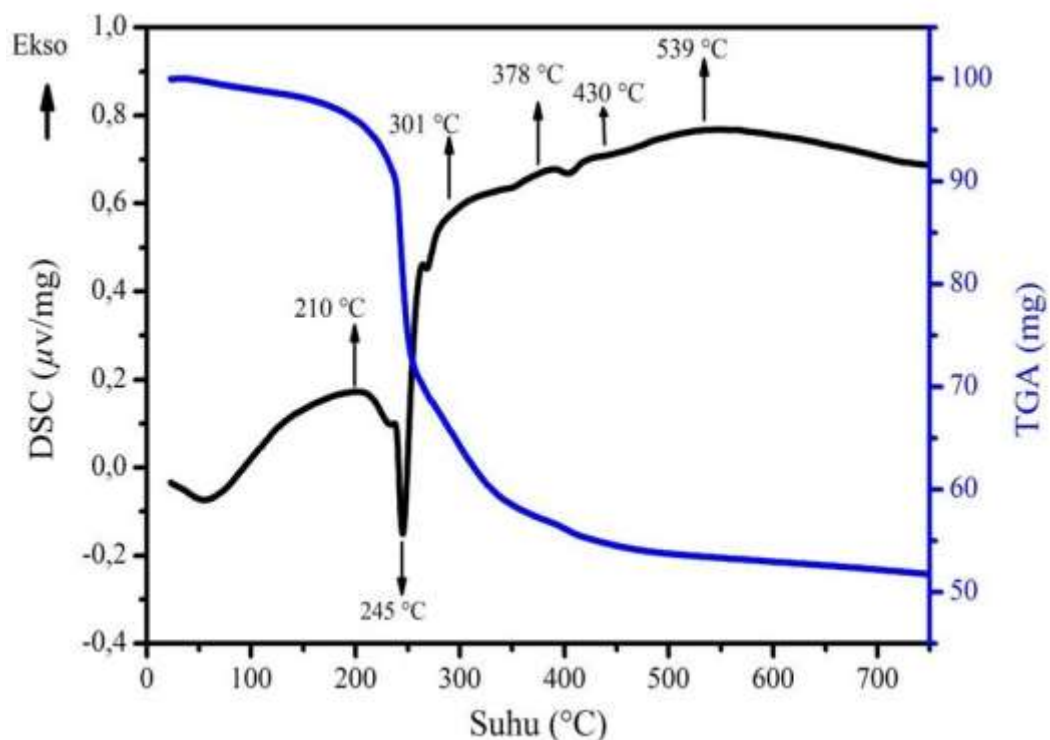
Gambar 2 Pola difraksi oksida hasil sintesis dengan menggunakan metode sol gel pada berbagai kondisi yang dibakar pada suhu 800°C , (a) perbandingan pengkhelat asam sitrat dan jumlah total mol kation logam yang digunakan adalah $1:1$ serta pH 7 , (b) perbandingan pengkhelat asam sitrat dan jumlah total mol kation logam yang digunakan adalah $1:1$ serta pH $1-3$, (c) perbandingan pengkhelat asam sitrat dan EDTA, (d) perbandingan pengkhelat asam sitrat dan etilen glikol serta jumlah total mol kation sebesar $1:1:1$ pada kondisi pH asam. Tanda * menunjukkan beberapa puncak selain fasa BIMEVOX.



Gambar 3 Pola difraksi sinar-X serbuk oksida $\text{Bi}_2\text{Zn}_{0,1}\text{V}_{0,9}\text{O}_{5,35}$ yang disintesis dengan menggunakan metode sol gel dengan menggunakan pengkhelat asam sitrat dan etilen glikol, dengan perbandingan terhadap total mol kation 10:4:1, gel yang didapat dibakar pada suhu $600\text{ }^\circ\text{C}$.



Gambar 4 Plot hasil refinement pola difraksi sinar-X serbuk oksida $\text{Bi}_2\text{Zn}_{0,1}\text{V}_{0,9}\text{O}_{5,35}$ setelah dibakar pada suhu $600\text{ }^\circ\text{C}$ selama 24 jam. Tanda + yang berwarna hitam merupakan data pengamatan hasil difraksi sinar-X, garis merah adalah hasil kalkulasi, garis vertikal warna biru adalah posisi Bragg yang diharapkan, garis hijau adalah perbedaan antara hasil kalkulasi dan data pengamatan difraksi sinar-X (perbedaan antara tanda + berwarna hitam dan garis merah).



Gambar 5 Termogram hasil analisis termal gel prekursor dari $\text{Bi}_2\text{Zn}_{0,1}\text{V}_{0,9}\text{O}_{5,35}$. Pengukuran dilakukan dari suhu ruang sampai $750\text{ }^\circ\text{C}$ dengan menggunakan laju kenaikan suhu $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{menit}$ dan atmosfer nitrogen dengan laju alir $20\text{ mL}/\text{menit}$.

4 Kesimpulan

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom.

5 Ucapan Terima Kasih (Optional)

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom.

6 Kontribusi Penulis

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom.

7 Etik (Optional)

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom.

8 Konflik Kepentingan

Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom. Huruf times new roman, 12 pt, 1 spasi, teks rata kiri dan kanan, 1 kolom.

9 Daftar Pustaka

Daftar pustaka disusun berdasarkan urutan sitasi pada naskah artikel.

[1] Author 1, Author 2, Year. Title of Article, Name of Journal, Volume, (Number), Pages.

[2]

[3]

[4]

Dan seterusnya

Daftar pustaka disusun berdasarkan urutan sitasi pada naskah artikel.

Pengiriman Naskah

Naskah langsung dikirim via online sistem di <https://jsk.farmasi.unmul.ac.id>



PKP|INDEX



p-ISSN 2303-0267



e-ISSN 2407-6082

Jurnal Sains dan Kesehatan
p-ISSN: 2303-0267, e-ISSN: 2407-6082

Alamat: Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Gedung Administrasi Fakultas Farmasi
Jl. Penajam, Kampus Unmul Gunung Kelua, Kota Samarinda, Kalimantan Timur