

Vol. 5 No. 1 Juli 2018



Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia

E-ISSN 2580-8303

P-ISSN 2406-9388



**DITERBITKAN OLEH:
FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Susunan Dewan Redaksi Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia (JFIKI)

Penanggung Jawab:

Dr. Umi Athiyah, M.S., Apt

Dewan Redaksi

Ketua:

Elida Zairina, S.Si, MPH., Ph.D., Apt.

Wakil Ketua:

Suciati, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt.

Redaksi Pelaksana

Ketua:

Drs. Mochamad Djunaedi, M.Pharm., Ph.D., Apt.

Sekretaris:

Neny Purwitasari, S.Farm., M.Sc., Apt.

Anggota:

Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt.

Gesnita Nugraheni, S.Farm., M.Sc., Apt.

Dr.rer.nat. Maria L.A. D. Lestari, Apt.

Hanni Prihastuti Puspitasari, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt.

M. Faris Adrianto, S.Farm., M.Farm., Apt.

Susmiandri, S.Kom.

Mitra Bestari

Dr. Rita Suhadi, M.Si., Apt.

Kartini, S.Si., M.Si., Apt., Ph.D.

Anita Purnamayanti S.Si., M.Farm-Klin., Apt.

Prof. Dr. Akhmad Kharis Nugroho, S.Si., M.Si., Apt.

Dr. Tatang Irianti, M.Sc., Apt.

Dr. Purwantiningsih, M.Si., Apt.

Pinus Jumaryatno, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt.

Hari Ronaldo Tanjung, S.Si., M.Sc., Apt.

Chrismanwan Ardianto, S.Farm., M.Sc., Ph.D., Apt.

Rr. Retno Widyowati, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt.

Dr. Yunita Nita, S.Si., M.Pharm., Apt.

Dr. Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si, M.Si., Apt.

Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt.

Dr. Isnaeni, M.S., Apt.

Informasi Bagi Penulis

Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia (JFIKI) P-ISSN:2406-9388; E-ISSN:2580-8303 adalah jurnal resmi yang diterbitkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang artikelnya dapat diakses dan unduh secara online oleh publik.

Jurnal ini adalah jurnal *peer-review* nasional yang terbit dua kali dalam setahun tentang topik-topik keunggulan hasil penelitian di bidang pelayanan dan praktek kefarmasian, pengobatan masyarakat, teknologi kefarmasian serta disiplin ilmu kesehatan yang terkait erat. Jurnal ini memfokuskan pada area-area berikut:

1. Farmasi Klinis
2. Farmasi Komunitas
3. Farmasetika
4. Kimia Farmasi
5. Farmakognosi
6. Fitokimia

Naskah yang terpilih untuk dipublikasikan di JFIKI akan dikirim ke dua *reviewer* yang pakar dibidangnya, yang tidak berafiliasi dengan lembaga yang sama dengan penulis dan dipilih berdasarkan pertimbangan tim editor. Proses *review* dilakukan secara tertutup dimana penulis dan *reviewer* tidak mengetahui identitas dan afiliasi masing-masing. Setiap naskah yang didelegasikan ke anggota redaksi diperiksa untuk keputusan akhir proses *review*, komentar dan saran akan dikirim ke penulis untuk menanggapi ulasan *reviewer* dan mengirim kembali naskah revisi dalam waktu yang telah ditentukan. Naskah yang diterima untuk publikasi adalah salinan yang diedit untuk tata bahasa, tanda baca, gaya cetak, dan format. Seluruh proses pengajuan naskah hingga keputusan akhir untuk penerbitan dilakukan secara *online*.

**Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam Surabaya 60286
Tlp. (031) 5033710, Fax. (031) 5020514**

Website:

<http://e-journal.unair.ac.id/index.php/JFIKI>

Email : jfiki@ff.unair.ac.id

Daftar Isi

No	Artikel	Hal
1.	Minuman Kedelai (<i>Glycine max</i>) dan Kombinasi Asam Jawa (<i>Tamarindus indica</i>) dengan Kunyit (<i>Curcuma domestica</i>) dalam Mengurangi Nyeri Haid Claudia Anggie Anugrahhayu, Ninik Darsini, Ashon Sa'adi	1-5
2.	Efektivitas Penggunaan Kombinasi Vitamin B pada Pasien Neuropati Diabetikum Rizaldy Taslim Pinzon, Rosa De Lima Renita Sanyasi	6-12
3.	Effect of Total Amount of Metformin HCl on the Characteristics of Metformin-Ca Alginate Microspheres Dewi Melani Hariyadi, Noorma Rosita, Tiara Jeni Rosadi	13-19
4.	Efektivitas Cairan Kristaloid dan Koloid Pasien Demam Berdarah Anak di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul Baiq Adelina Atbam Munawwarah, Dyah Aryani Perwitasari, Nurcholid Umam Kurniawan	20-29
5.	Pengaruh Suhu dan Jumlah Penyeduhan terhadap Kadar Kafein Terlarut dalam Produk Teh Hijau Kering dengan Metode KCKT Febri Annuryanti, Masruratos Zahroh, Djoko Agus Purwanto	30-35
6.	Gambaran <i>Drug Related Problems</i> (DRP's) pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Hemoragik dan Stroke Non Hemoragik di RSUD Dr M Yunus Bengkulu Dian Handayani, Dwi Dominica	36-44
7.	Mutu Produk Madu yang Dijual di Surabaya Eka Aprillia Suhartini, Juniar Moechtar, Asri Darmawati	45-55

Minuman Kedelai (*Glycine max*) dan Kombinasi Asam Jawa (*Tamarindus indica*) dengan Kunyit (*Curcuma domestica*) dalam Mengurangi Nyeri Haid

Claudia Anggie Anugrahhayu*, Ninik Darsini, Ashon Sa'adi
Program Studi Pendidikan Bidan, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

*Corresponding author: claudia.anggie.anugrahhayu-2014@fk.unair.ac.id

Abstract

Background: Dysmenorrhea can be experienced by some women with abdominal pain before or during menstruation period. Symptoms of dysmenorrhea come pain which radiates backwards for 8 to 72 hours. **Objective:** This study aimed to identify the influence if soybean (*Glycine max*) and tamarind (*Tamarindus indica*) combine with turmeric (*Curcuma domestica*) on the scale of pain due to dysmenorrhea for female students in SMK Farmasi Sekesal Surabaya. **Methods:** The method used in this study was experimental with quasi experimental pretest and posttest study design. The total sample is 27 female students aged 15 - 18 years taken by purposive sampling divided into three groups, each group consisted of 9 respondents. The three groups consisted of groups using soybean (*Glycine max*), the tamarind (*Tamarindus indica*) group combine with turmeric (*Curcuma domestica*) and mefenamic acid as the control group. The Wilcoxon Sign Rank Test, The Kruskal Wallis Test and The Mann Whitney U Test were conducted to examine the differences of the three groups of respondents. **Results:** The result showed that there were significant differences in the administrations of soybean (*Glycine max*) and the combination of tamarind (*Tamarindus indica*) with turmeric (*Curcuma domestica*) on the scale of pain due to dysmenorrhea for female students in SMK Farmasi Sekesal Surabaya. **Conclusion:** In conclusion is the combination of tamarind (*Tamarindus indica*) and turmeric (*Curcuma domestica*) is more effective in reducing the scale of pain due to dysmenorrhea for female students in SMK Farmasi Sekesal Surabaya.

Keywords: dysmenorrhoea, turmeric, tamarind, soybean

Abstrak

Pendahuluan: Beberapa wanita ketika mentruasi dengan nyeri perut baik sebelum menstruasi atau selama menstruasi itu disebut dismenorea. Gejala dismenorea seperti rasa sakit yang memancar ke belakang dengan durasi rasa sakit kurang lebih selama 8 hingga 72 jam. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari seberapa besar pengaruh kedelai (*Glycine max*) dan kombinasi asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan kunyit (*Curcuma domestica*) dalam mengurangi skala nyeri dismenorea siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *Quasy experimental pretest and posttest design*. Total sampel 27 siswi termasuk usia 15 - 18 tahun sesuai dengan kriteria inklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan purposive sampling. Variabel bebasnya adalah asam jawa (*Tamarindus indica*), kunyit (*Curcuma domestica*), dan kedelai (*Glycine max*), sedangkan variabel dependennya adalah nyeri dismenorea. Mengetahui tingkat signifikan, data yang terkumpul dari total 27 responden masing-masing 9 responden pada tiap kelompok dan hasilnya akan diuji dengan uji statistik uji *Wilcoxon Sign Rank Test*, *Kruskal Wallis Test* dan *Mann Whitney U Test* pada taraf signifikan $\alpha = 0,05$. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna pada pemberian kedelai (*Glycine max*) dan kombinasi asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap skala nyeri dismenorea siswi di SMK Sekesal Surabaya. **Kesimpulan:** Minuman kombinasi asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan kunyit (*Curcuma domestica*) semakin menurunkan skala nyeri dismenorea dibandingkan dengan minuman kedelai (*Glycine max*) pada siswa remaja di SMK Farmasi Sekesal Surabaya.

Kata kunci: dismenorea, kunyit, asam jawa, kedelai

PENDAHULUAN

Pada sebagian wanita yang menstruasi mengalami rasa nyeri pada bagian abdomen baik saat menjelang menstruasi maupun saat menstruasi, hal ini dinamakan dismenorea. Gejala dismenorea yaitu seperti nyeri yang menjalar hingga ke bagian punggung dengan durasi nyeri kurang lebih selama 8 sampai 72 jam. Menurut *International Association for Study of Pain* (IASP) nyeri adalah sensori subyektif dan emosional yang tidak menyenangkan yang didapat terkait dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial.

Penanganan nyeri secara farmakologi dapat diberikan SPO (*Standard Procedure Operasional*), yaitu diberikan anti nyeri seperti obat-obatan analgesik, obat hormonal dan obat NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) (Smith & Kaunitz, 2015). Penanganan nyeri dismenorea secara herbal dapat kita berikan jamu-jamuan berbahan dasar kunyit, asam jawa, jahe dan susu kedelai (Noorafshan, 2012). Saat ini pada zaman yang semakin maju penderita nyeri dismenorea mulai memilih obat-obatan herbal khususnya dalam menangani nyeri karena dismenorea. Beberapa bahan untuk obat herbal yang memiliki manfaat dalam menangani nyeri perut akibat nyeri dismenorea antara lain seperti kedelai (*Glycine max*), asam jawa (*Tamarindus indica*) dan kunyit (*Curcuma domestica*) (Noorafshan, 2012).

Kedelai (*Glycine max*) dipercaya mampu meringankan nyeri dismenorea. Kalsium yang terkandung didalamnya membantu menghilangkan kecemasan, mengendalikan konduksi impuls saraf ke otak dan dari otak kekurangan kalsium dapat menyebabkan kekejangan otot. Kandungan estrogen yang terdapat pada kedelai (*Glycine max*) juga dapat membantu penyerapan kalsium. Konsumsi diet 60 gram protein kedelai (*Glycine max*) setiap hari dapat meningkatkan fase folikuler dan efek ini dihubungkan juga dengan penindasan lonjakan *midcycle* FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) (Anugroho & Ari, 2011).

Asam jawa (*Tamarindus indica*) memiliki zat berkhasiat antosianin yang paling bermanfaat sebagai anti inflamasi dan antipiretik dalam menangani nyeri dismenorea. Karena antosianin pada buah asam jawa ini dapat bekerja dengan cara menghambat kerja *cyclooxygenase/COX* untuk menghambat pelepasan prostaglandin sebagai penyebab dismenorea (Caluwedkk., 2010). Asam jawa (*Tamarindus indica*) diduga dapat menurunkan kontraksi otot polos dengan memblok kanal kalsium serta menghambat pengeluaran kalsium intrasel dari retikulum sarkoplasma.

Mekanisme ini dilakukan oleh flavonoid, tannin, dan magnesium yang terkandung di dalamnya (Blackburn & Jane, 2014).

Kunyit (*Curcuma domestica*) memiliki efek dalam membantu melancarkan darah menstruasi, menghilangkan sumbatan dalam peredaran darah, meluruhkan darah menstruasi, sebagai anti inflamasi, karminativa, kolagoga, anti bakteri dan sebagai astringensia. Zat berkhasiat kunyit (*Curcuma domestica*) yang dapat berperan sebagai anti inflamasi adalah kurkumin (Jurenka, 2009). Kurkumin bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase-2/COX-2* memproduksi prostaglandin secara berlebih (Anindita, 2010).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui skala nyeri dismenorea sebelum dan sesudah pemberian terapi kedelai (*Glycine max*) dan kombinasi kunyit (*Curcuma domestica*) dengan asam jawa (*Tamarindus indica*) yang kemudian dibandingkan lebih efektif antara kedua terapi tersebut selain SPO (*Standard Procedure Operasional*) terapi anti nyeri yaitu asam mefenamat.

METODE

Tempat penelitian

Tempat penelitian ini dilakukan di SMK Farmasi Sekesal Surabaya.

Desain penelitian

Desain penelitian menggunakan *Quasy experimental pretest and posttest design*. Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah siswi SMK Farmasi Sekesal Surabaya yang mengalami nyeri haid atau dismenorea. Pada penelitian ini siswi yang memenuhi kriteria dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kedelai/SD, kelompok kombinasi asam jawa-kunyit/KA dan kelompok asam mefenamat/SPO.

Teknik sampling penelitian

Teknik sampling dalam penelitian ini adalah *purposive sampling*, yaitu suatu pengambilan sampling yang dilakukan berdasarkan keputusan peneliti. Jadi pengambilan sampling yang menurut peneliti sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi peneliti. Sampel dalam penelitian ini terdapat 3 kelompok dan masing-masing kelompok diisi sebanyak 9 siswi pada setiap kelompok dengan skala nyeri yang bervariasi.

Kelompok pertama yaitu SD, diberikan terapi susu kedelai sebanyak 350 mL yang mengandung 411,6 mg kalsium dengan aturan mengkonsumsi sekali minum pada saat keluhan sakit dirasakan kemudian dievaluasi 1 jam setelahnya. Kelompok kedua yaitu KA, diberikan terapi minuman kombinasi kunyit asam 350 mL yang

mengandung asam jawa basah 80 gram, kunyit segar 150 gram, gula jawa 130 gram dan gula pasir 80 gram. Kunyit basah yang dirajang tipis kemudian dikeringkan dengan cara dijemur kurang lebih 2 sampai 3 hari dibawah sinar matahari yang diberi alas kain hitam sebagai metode penyerap panas. Semua bahan baku yang sudah diracik direbus sendiri oleh peneliti. Kelompok ketiga yaitu SPO atau disebut sebagai kelompok kontrol tetapi diberikan asam mefenamat 500 mg.

Pengumpulan data

Pengumpulan data dikumpulkan menggunakan instrumen penelitian berupa lembar pengumpulan data yang berisi lembar skala nyeri (*Numeric Rating Scale dan Face Scale*). Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

1. Wanita usia 15 sampai 20 tahun
2. Telah mengalami menstruasi
3. Siklus menstruasi normal tiap bulan (3 bulan terakhir)
4. Mengalami dismenorea

Setiap kelompok diobservasi skala nyeri saat dismenorea. Pada saat siswi mengalami dismenorea peneliti langsung memberikan terapi. Terapi tersebut diberikan sesuai dengan kelompoknya kemudian

diobservasi kembali skala nyerinya 1 jam setelah mengkonsumsi terapi tersebut. Dosis terapi minuman kedelai dan minuman kombinasi asam jawa dengan kunyit masing-masing sebanyak 350 mL diberikan 1 kali pada saat siswi dismenorea. Terapi asam mefenamat peneliti menggunakan dosis 500 mg sesuai SPO anti nyeri. Pada saat siswi mengalami dismenorea jelas di waktu yang berbeda-beda, sehingga peneliti harus memberikan terapi di waktu yang tidak menentu.

Analisis data pada penelitian ini menggunakan uji *Wilcoxon Sign Rank Test, Kruskal Wallis Test* dan *Mann Whitney* untuk mengetahui perbandingan:

- 1) Sebelum dan sesudah pemberian minuman kedelai terhadap dismenorea.
- 2) Sebelum dan sesudah pemberian minuman kombinasi asam jawa dengan kunyit terhadap dismenorea.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada siswi SMK Farmasi Sekesal Surabaya yang mengalami dismenorea yang telah diukur sendiri oleh siswi tersebut menggunakan lembar *Numeric Rating Scale* dan *Face Scale* kemudian didapatkan hasil sebelum dan sesudah diberikan terapi untuk diperbandingkan seperti Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Skala nyeri tiap kelompok sebelum dan sesudah pemberian terapi

Karakteristik	Kelompok											
	Kedelai				Asam jawa + kunyit				Asam mefenamat			
	sebelum		sesudah		sebelum		sesudah		sebelum		sesudah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tanpa nyeri	-	-	1	11,1	-	-	8	88,9	-	-	8	88,9
Nyeri ringan	3	33,3	8	88,9	3	33,3	1	11,1	3	33,3	1	11,1
Nyeri sedang	5	55,6	-	-	5	55,6	-	-	6	66,7	-	-
Nyeri berat	1	11,1	-	-	1	11,1	-	-	-	-	-	-
Total	9	100	9	100	9	100	9	100	9	100	9	100

Pada Tabel 1 diketahui skala nyeri dismenorea pada siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya sebelum diberikan terapi kedelai (*Glycine max*) sebagian besar siswi mengalami nyeri sedang (skala 2 pada *Numeric Rating Scale*), saat sesudah diberikan terapi kedelai (*Glycine max*) sebagian besar siswi mengalami nyeri ringan (skala 1 pada *Numeric Rating Scale*). Berdasarkan uji statistik *Wilcoxon Signed Ranks Test* didapatkan hasil $p = 0,023$ dimana $p < 0,05$ artinya ada beda signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian kedelai terhadap skala nyeri pada dismenorea siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya.

Pada kelompok terapi kombinasi asam jawa (*T. indica*) dan kunyit (*C. domestica*) sebelum diberikan terapi sebagian besar siswi mengalami nyeri sedang

(skala 2 pada *Numeric Rating Scale*), saat sesudah diberikan terapi nyeri sebagian besar siswi menjadi tanpa nyeri (skala 0 pada *Numeric Rating Scale*). Berdasarkan uji statistik *Wilcoxon Signed Ranks Test* didapatkan hasil $p = 0,006$ dimana $p < 0,05$ artinya ada beda signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) terhadap skala nyeri pada dismenorea siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya.

Pada kelompok asam mefenamat sebelum diberikan terapi sebagian besar siswi mengalami nyeri sedang (skala 2 pada *Numeric Rating Scale*), saat sesudah diberikan terapi nyeri sebagian besar siswi menjadi tanpa nyeri (skala 0 pada *Numeric Rating Scale*). Berdasarkan uji statistik *Wilcoxon Signed*

Ranks Test didapatkan hasil $p = 0,006$ dimana $p < 0,05$ artinya ada beda signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian asam mefenamat terhadap penurunan skala

nyeri pada dismenorea siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya.

Tabel 2. Perbandingan skala nyeri dismenorea siswi pada tiap kelompok terapi

	Jumlah	Mean Rank	p value	U	W	Z
Kedelai	9	13,00	0,001	9,000	54,000	-3,207
Kunyit Asam	9	6,00				
TOTAL	18					

Berdasarkan uji statistik *Mann-Whitney Test* pada Tabel 2, didapatkan hasil bahwa nilai U sebesar 9 dan nilai W sebesar 54. Apabila dikonversikan ke nilai Z maka besarnya -3,207. Nilai Sig atau p value sebesar $0,001 < 0,05$. Apabila nilai p value < batas kritis 0,05 maka terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kedelai (*Glycine max*) dan kelompok kombinasi asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan kunyit (*Curcuma domestica*).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) dan kelompok asam mefenamat terdapat perbedaan yang bermakna apabila dibandingkan dengan kelompok kedelai (*Glycine max*). Kombinasi asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan kunyit (*Curcuma domestica*) lebih menurunkan dismenorea dibandingkan kelompok kedelai (*Glycine max*) pada siswi remaja di SMK Farmasi Sekesal Surabaya. Berdasarkan uji statistik *Wilcoxon Sign Rank Test*, *Kruskall Wallis* dan *Mann Whitney U Test* diperoleh nilai sebagai berikut:

1. Ada perbedaan yang signifikan terhadap dismenorea antara sebelum dan sesudah pemberian kedelai (*Glycine max*) pada siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya ($p = 0,023$).

Berdasarkan penelitian tersebut peneliti berasumsi bahwa terapi susu kedelai sebanyak 350 mL yang mengandung 411,6 mg kalsium terbukti efektif dalam menurunkan nyeri haid. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Budiarti & Rizta (2015) tentang efektivitas pemberian terapi susu kedelai terhadap penurunan skala nyeri haid atau dismenorea pada remaja putri di Pondok Pesantren Al-Jihad Surabaya ($p = 0,005$).

2. Ada perbedaan yang signifikan terhadap dismenorea antara sebelum dan sesudah pemberian kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) pada siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya ($p = 0,006$).

Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa minuman kombinasi asam jawa dan kunyit efektif dalam menurunkan nyeri haid. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Astuti (2016) tentang pengaruh vitamin B1 dan kunyit terhadap dismenorea dan Marlina (2012) tentang kunyit berpengaruh dalam menurunkan nyeri dismenorea primer di SMK Tanjung ($p = 0,000$).

3. Ada perbedaan yang signifikan terhadap skala nyeri dismenorea yang diberi kedelai (*Glycine max*) dan kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) pada siswi di SMK Farmasi Sekesal Surabaya ($p = 0,001$).

Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa minuman susu kedelai dan kombinasi asam jawa dengan kunyit efektif dalam menurunkan nyeri haid. Tetapi minuman kombinasi asam jawa dengan kunyit lebih menurunkan skala nyeri dismenorea dibandingkan minuman susu kedelai pada siswi remaja di SMK Farmasi Sekesal Surabaya. Minuman kombinasi asam jawa kunyit dapat menjadi alternatif pilihan dalam meringankan nyeri haid apabila penderita tidak ingin minum obat-obat medis untuk meringankan nyeri haid dikarenakan takut efek sampingnya. Beberapa penelitian yang ada belum ada penelitian yang menyebutkan efek samping dari mengkonsumsi minuman kombinasi asam jawa-kunyit dengan dosis wajar.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian eksperimental yang telah dilakukan pada siswi remaja di SMK Farmasi Sekesal Surabaya dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna pada pemberian kedelai (*Glycine max*) dan kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) terhadap skala nyeri dismenorea. Setelah dilakukan uji *Wilcoxon Sign Rank Test* dan *Mann Whitney U Test*, didapatkan ada perbedaan yang signifikan terhadap penurunan skala nyeri yang diberikan kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan

kunyit (*C. domestica*) dan kedelai (*G. max*) pada remaja di SMK Sekesal Surabaya.

Berdasarkan uraian diatas peneliti dapat menyimpulkan bahwa minuman kedelai (*G. max*) maupun minuman kombinasi asam jawa (*Tamarindus indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) dapat menurunkan dismenorea. Tetapi minuman kombinasi asam jawa (*T. indica*) dengan kunyit (*C. domestica*) lebih menurunkan skala nyeri dismenorea dibandingkan minuman kedelai (*G. max*) pada siswi remaja di SMK Farmasi Sekesal Surabaya. Penanganan dismenorea dengan minuman kombinasi kunyit asam dapat diterapkan sebagai alternatif pilihan apabila penderita tidak ingin mengkonsumsi obat-obat medis sebagai penghilang nyeri dismenorea.

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Letkol Laut (K) Drs. Amir Agus Said, Apt., M.Kes selaku komandan SMK Farmasi Sekesal Surabaya yang telah memberikan ijin penelitian.
2. Beberapa staf di SMK Farmasi Sekesal Surabaya yang telah membantu dalam pengumpulan data.
3. Siswi SMK Farmasi Sekesal Surabaya yang telah bersedia menjadi responden.

DAFTAR PUSTAKA

Anindita, A. Y. (2010). Pengaruh Kebiasaan Mengonsumsi Minuman Kunyit Asam terhadap Keluhan Nyeri Dismenorea pada Remaja Putri di Kotamadya Surakarta. *Skripsi*; Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Anugroho, D & Ari, W. (2011). Cara Jitu Mengatasi Nyeri Haid. Yogyakarta: Andi Offset.

Astuti, W. P. (2016). Pengaruh Pemberian Vitamin B1 dan Kunyit (*Curcuma longa*) terhadap Penurunan Derajat Nyeri Dismenore pada Mahasiswa Program Studi Pendidikan Bidan Universitas Airlangga. *Skripsi*; Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.

Blackburn, J. & Jane, H. (2014). Keperawatan Medical Bedah (Edisi 8). Singapore: Elsevier.

Budiarti, A. & Rizta, N. (2015). Efektivitas Pemberian Terapi Susu Kedelai terhadap Penurunan Skala Nyeri Haid (Dismenorea) pada Remaja Putri di Pondok Pesantren Al Jihad Surabaya. Surabaya: Stikes Hang Tuah Surabaya.

Caluwe, Emmy, D. & Damme, P. V. (2010). Tamarind (*Tamarindus indica* L): A Review of Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology. *American Chemical Society*; 23; 53-83.

Jurenka, J. S. (2009). Anti-Inflammatory Properties of Curcumin, A Major Constituent of Curcuma longa (A Review of Preclinical and Clinical Research). *Alternatif Medical Review*; 14; 141-153.

Marlina, E. (2012). Pengaruh Minuman Kunyit terhadap Tingkat Nyeri Dismenore Primer pada Remaja Putri di SMA Negeri 1 Tanjung Mutiara Kabupaten Agam. Penelitian; Fakultas Keperawatan Universitas Andalas, Padang.

Noorafshan, A. (2012). A Review of Therapeutic Effect of Cucurmin. *Current Pharmaceutical Design*; 19; 2032-2046.

Smith, R. & Kaunitz, A. (2015). Primary Dysmenorrhea in Adult Women: Clinical Features and Diagnosis. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer.

Efektivitas Penggunaan Kombinasi Vitamin B pada Pasien Neuropati Diabetikum

Rizaldy Taslim Pinzon*, Rosa De Lima Renita Sanyasi
Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

*Corresponding author: drpinzon17@gmail.com

Abstract

Background: Diabetic neuropathy (DN) is the most common type of neuropathy. The current medications are only for symptom control. Vitamin B combination administration not only for symptom control, but also improve the nerve function. Previous studies about the benefit of vitamin B combination for diabetic neuropathy are limited and inconclusive. **Objective:** This study measured the effectivity of vitamin B combination to reduce diabetic neuropathy symptoms and improving quality of life (QoL). **Methods:** This study was an observational study on diabetic mellitus patients with diabetic neuropati. Each subject was given vitamin B combination consists of vitamin B₁, vitamin B₆, dan vitamin B₁₂, with dosage 100 mg, 100 mg, and 5 mg respectively. DN symptoms were measured by using Total Symptom Score (TSS). QoL was measured by using SF-8 questionnaire. Follow-up was performed 5 times, with the total length of study was 3 months. **Results:** There were 104 subjects. Seven subjects were not complete the study. Complete follow up are 97 (93.3%) subjects. Improvement in four DN symptoms (stabbing pain, burning pain, parasthesia, and numbness) showed in this study, compared from the baseline to fifth follow-up. The improvement was significant ($p < 0.0001$). Quality of life score was increasing after 3 months medication using vitamin B combination. The differences between baseline score to fifth follow-up score were statistically significant (physical component summary: $p < 0.0001$ and mental component summary: $p = 0.0001$). **Conclusion:** Combination of vitamin B is effective to improve symptoms and QoL in DN patients.

Keywords: vitamin B combination, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, TSS, SF-8

Abstrak

Pendahuluan: Neuropati diabetikum (ND) adalah salah satu bentuk neuropati yang paling umum dijumpai. Terapi yang ada saat ini lebih ditujukan untuk mengatasi gejala. Pemberian kombinasi vitamin B ditujukan bukan hanya untuk mengendalikan gejala, namun memperbaiki fungsi saraf. Penelitian terdahulu tentang vitamin untuk neuropati diabetika masih terbatas dan belum konklusif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas vitamin B kombinasi terhadap gejala klinis neuropati diabetika dan kualitas hidup (QoL) pada pasien diabetes melitus (DM). **Metode:** Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode penelitian observasional pada pasien DM dengan ND. Setiap subjek memperoleh vitamin B kombinasi yang terdiri dari vitamin B₁, vitamin B₆, dan vitamin B₁₂ dengan dosis masing-masing secara berurutan 100 mg, 100 mg, dan 5 mg. Gejala klinis ND dinilai dengan menggunakan *Total Symptom Score* (TSS). QoL dinilai dengan menggunakan kuesioner SF-8. Penilaian dilakukan sebanyak 5 kali, yaitu penilaian awal hingga 3 bulan. **Hasil:** Total terdapat 104 subjek pada awal penelitian. Tujuh subjek tidak dapat mengikuti penelitian sampai selesai, sehingga tersisa 97 subjek pada akhir penelitian. Terdapat perbaikan berbagai gejala ND, yang meliputi sensasi nyeri tertusuk, sensasi nyeri terbakar, kesemutan, dan rasa kebas/baal, setelah pemberian vitamin B kombinasi. Perubahan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,0001$). Hal serupa juga tampak pada QoL. Terdapat perbaikan QoL dari awal penelitian hingga akhir penelitian. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik (*physical component summary* dengan $p < 0,0001$ dan *mental component summary* dengan $p = 0,0001$). **Kesimpulan:** Vitamin B kombinasi efektif untuk memperbaiki gejala klinis dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien ND.

Kata kunci: vitamin B kombinasi, diabetes mellitus, neuropati diabetikum, TSS, SF-8

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) termasuk penyakit tidak menular yang sering dijumpai. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar 2013, jumlah penderita DM di Indonesia meningkat dari 1,1% pada tahun 2007 menjadi 2,4% pada tahun 2013 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

ND merupakan komplikasi jangka panjang yang paling sering terjadi pada pasien DM. (Pop-Busui dkk., 2017; Papanas dkk., 2011). Sekitar 50% penderita DM tipe 2 akan mengalami neuropati perifer (Kovac dkk., 2011; Tesfaye dkk., 2013). Terdapat 2 jenis gejala ND yang dapat dijumpai. Gejala positif ND meliputi sensasi nyeri tertusuk, sensasi nyeri terbakar, alodinia, dan sensasi diremas, sedangkan gejala negatif ND meliputi kesemutan dan rasa kebas/baal (Burns & Mauermann, 2011).

Patofisiologi dari ND melibatkan banyak faktor, meliputi kerusakan mikrovaskular, neurodegenerasi, keterlibatan jalur *polyol*, stres oksidatif, dan proses inflamasi (Yagihashi dkk., 2010; Zychowska dkk., 2013). Faktor utama pemicu ND adalah hiperglikemia, sedangkan faktor lain yang berkontribusi meliputi usia tua, jenis kelamin laki-laki, durasi penyakit, hipertensi, merokok, konsumsi alkohol, dan kadar HbA1c > 7%, (Deshpande dkk., 2008; Do Nascimento & Cavalcanti, 2016).

Pasien DM dengan komplikasi ND sering terkait dengan kualitas hidup/*quality of life* (QoL) yang buruk (Deli dkk., 2013; Hosseini & Abdollahi, 2013). Hal tersebut dapat berdampak baik pada fisik maupun psikologis pasien (Boyd dkk., 2011). Penanganan DM yang efektif, pencegahan sekaligus deteksi dini adanya ND akan mencegah perburukan QoL pada pasien. Terdapat berbagai terapi untuk menangani ND. Salah satu dari terapi tersebut adalah penggunaan kombinasi vitamin B. Penelitian di Indonesia mengenai penggunaan vitamin B kombinasi pada pasien ND masih terbatas. Tujuan dari penelitian ini adalah menilai efektivitas pemberian vitamin B kombinasi terhadap gejala klinis dan QoL pada pasien ND.

METODE

Subjek penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional. Subjek dalam penelitian ini adalah pasien dengan ND. Kriteria inklusi meliputi: (i) usia ≥ 18 tahun dan ≤ 65 tahun, (ii) laki-laki maupun perempuan. Subjek yang memenuhi kriteria dan setuju untuk terlibat dalam penelitian diwajibkan untuk menandatangani lembar

persetujuan penelitian yang telah disediakan. Diagnosis ND ditegakkan dengan menggunakan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) atau *Toronto Clinical Neuropathy Score* (TCNS). MNSI terdiri dari dua bagian, yaitu (i) kuesioner, diisi oleh pasien yang terdiri dari 15 pertanyaan dan (ii) pemeriksaan yang dilakukan oleh tenaga medis, terdiri dari inspeksi (pemeriksaan deformitas, kulit kering, kalus, infeksi, fisura, dan ulkus), reflek tendo Achilles, dan sensasi vibrasi (Al-Geffari, 2012; Muntean dkk., 2016). TCNS diperiksa dengan memeriksa gejala neuropati (nyeri kaki, rasa kebas/baal, kesemutan, kelemahan, ataksia), sensoris (pemeriksaan *pinprick*, suhu, sentuhan ringan, vibrasi, dan propriosepsi), dan pemeriksaan refleksi (refleks Achilles dan refleksi patela) (Bril dkk., 2009). Pasien dikatakan mengalami neuropati apabila memiliki skor pada pengisian kuesioner MNSI oleh pasien adalah ≥ 7 dan skor oleh tenaga medis $\geq 2,5$ atau skor TCNS ≥ 6 .

Kriteria eksklusi meliputi: (i) memiliki riwayat alergi terhadap vitamin B kompleks, (ii) memiliki riwayat neuropati perifer yang bersifat genetik atau familial, (iii) mengonsumsi suplemen vitamin B kompleks 1 bulan sebelumnya, (iv) terlibat dalam penelitian uji klinis lain 1 bulan sebelumnya, (v) sedang hamil, merencanakan kehamilan, atau menyusui, (vi) memiliki riwayat operasi pada saluran gastrointestinal dalam 6 bulan sebelum penjelasan atau memiliki rencana melakukan operasi dalam masa penelitian, (vii) mengonsumsi obat-obatan lambung seperti antasida, *H₂ blocker*, atau *proton pump inhibitor* dalam 3 bulan sebelum penjelasan.

Pengobatan yang diterima subjek

Setiap subjek penelitian memperoleh vitamin B kombinasi dengan komposisi: vitamin B₁, vitamin B₆, dan vitamin B₁₂, dengan dosis secara berurutan 100 mg, 100 mg, dan 5 mg. Vitamin B kombinasi tersebut diminum satu kali per hari setelah makan selama 3 bulan. Peninjauan dilakukan sebanyak 5 kali, yaitu peninjauan awal, peninjauan kedua pada hari ke 14 ± 3 hari, peninjauan ketiga pada hari ke 30 ± 3 hari, peninjauan keempat hari ke 60 ± 3 hari, dan peninjauan kelima pada hari ke 90 ± 3 hari.

Pada setiap peninjauan dilakukan pemeriksaan gejala klinis neuropati, pemeriksaan kualitas hidup, pemeriksaan fisik rutin, pemeriksaan neurologis, dan pemeriksaan tanda-tanda vital. Pemeriksaan gejala klinis neuropati dilakukan dengan menggunakan *Total Symptom Score* (TSS). TSS merupakan instrumen yang digunakan untuk menilai frekuensi dan derajat keparahan dari 4 gejala sensoris pada neuropati. Gejala

neuropati tersebut meliputi sensasi nyeri tertusuk, sensasi nyeri terbakar, kesemutan, dan rasa kebas/baal (Ziegler dkk., 2009). Pemeriksaan kualitas hidup dinilai dengan menggunakan kuesioner SF-8. Perubahan gejala klinis dan kualitas hidup pada peninjauan pertama dan peninjauan terakhir akan dinilai.

Analisis

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik dasar subjek penelitian. Analisis lebih lanjut dengan menggunakan *one-way ANOVA* untuk mengidentifikasi adanya perbedaan antar kelompok. *Wilcoxon signed rank test* digunakan untuk mengetahui perubahan skor rata-rata TSS, sedangkan perubahan skor rata-rata QOL dianalisis dengan menggunakan *Wilcoxon signed rank test*.

Kelaikan etik

Penelitian ini telah melalui pemeriksaan kelaikan etik dan disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dengan nomor 166/C.16/FK/2016.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini total terdapat 104 subjek dengan ND. Subjek didominasi oleh laki-laki (61,5%, dan berusia > 65 taun (94,2%). Pada akhir penelitian tersisa 97 (93,3%) subjek. Tujuh subjek tidak dapat mengikuti penelitian ini selama 2 bulan penuh. Tabel 1 menunjukkan skor TSS pada pasien ND secara keseluruhan.

Tabel 1. TSS pada pasien neuropati diabetikum

Interpretasi TSS	Neuropati Diabetikum
TSS Awal (n = 104)	4,973 ± 2,1197
Minimum	1,00
Maksimum	10,31
TSS Kelima (n = 97)	1,693 ± 1,1445
Minimum	0,00
Maksimum	6,32
Rata-rata Penurunan TSS	3,307 ± 1,9327
Persentase Rata-rata Penurunan TSS	66,0%
p	< 0,0001

TSS: *Total Symptom Score*

Pasien dengan ND menunjukkan perbaikan klinis pada bulan ketiga setelah pemberian vitamin B kombinasi yang ditunjukkan dengan penurunan skor TSS. Penurunan skor TSS awal ke skor TSS kelima

tersebut signifikan secara statistik (p < 0,0001). Tabel 2 menunjukkan perubahan skor TSS pada kunjungan awal dan pada kunjungan terakhir pada empat gejala ND.

Tabel 2. TSS pada gejala neuropati diabetikum

Interpretasi TSS	Gejala Neuropati Diabetikum			
	Sensasi nyeri tertusuk	Sensasi nyeri terbakar	Kesemutan	Rasa kebas/baal
TSS Awal (n = 104)	1,364 ± 0,9083	0,733 ± 0,9188	1,408 ± 0,9217	1,468 ± 1,0171
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	3,00	3,00	3,00	3,00
TSS Kelima (n = 97)	0,440 ± 0,5697	0,120 ± 0,3995	0,446 ± 0,5329	0,687 ± 0,6686
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
Maksimum	2,66	2,33	1,66	2,66
Rata-rata Penurunan TSS	0,954 ± 0,8932	0,635 ± 0,8500	0,981 ± 0,9295	0,737 ± 0,8565
Persentase Rata-rata Penurunan TSS	67,7%	83,6%	68,3%	53,2%
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

TSS: *Total Symptom Score*

Tabel 2 menunjukkan gejala ND yang paling sering muncul adalah rasa kebas/baal (1,468 ± 1,0171), sedangkan yang paling jarang dirasakan adalah sensasi nyeri terbakar (0,733 ± 0,9188). Perbaikan pada berbagai gejala tersebut ditunjukkan dengan penurunan

TSS dari peninjauan awal dengan peninjauan kelima. Perubahan skor dari keempat gejala tersebut bermakna secara statistik (p < 0,0001). Sensasi nyeri terbakar merupakan gejala dengan persentase penurunan terbanyak (83,6%).

Tabel 3. Skor *quality of life*

Komponen QoL	PCS	p	MCS	p
Skor QoL Awal	44,142 ± 6,5215	-	49,198 ± 9,1910	-
Skor QoL Ketiga	47,184 ± 6,2122	< 0,0001	51,298 ± 7,0736	0,0158
Skor QoL Keempat	49,332 ± 6,0685	< 0,0001	52,063 ± 7,1479	0,0132
Skor QoL Kelima	50,295 ± 6,3630	< 0,0001	53,009 ± 6,3553	0,0001

PCS: *Physical Component Summary*; MCS: *Mental Component Summary*; QoL: *Quality of Life*

Tabel 3 menunjukkan QoL pada pasien dengan ND. Masalah fisik lebih sering dijumpai daripada masalah psikis. Hal tersebut ditunjukkan oleh nilai PCS yang lebih rendah dari MCS. Skor QoL baik PCS maupun MCS selalu mengalami peningkatan, mulai dari peninjauan awal (PCS: 44,142 ± 6,5215; MCS: 49,198 ± 9,1910) hingga peninjauan akhir (PCS: 50,295 ± 6,3630; MCS: 53,009 ± 6,3553). Perubahan skor QoL dari peninjauan pertama ke peninjauan kelima tersebut bermakna secara statistik (PCS < 0,0001, MCS = 0,0001).

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi vitamin B₁, vitamin B₆, dan vitamin B₁₂ dengan dosis masing-masing sebanyak 100 mg, 100 mg, dan 5 mg selama 3 bulan dapat memperbaiki 4 gejala klinis ND, yang meliputi sensasi nyeri tertusuk, sensasi nyeri terbakar, kesemutan, dan rasa kebas/baal. Hal tersebut dapat dilihat dari penurunan TSS dari kunjungan pertama hingga kunjungan terakhir. Perbaikan dari keempat gejala klinis tersebut bermakna secara statistik (p < 0,0001).

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian oleh Rizvi dkk. (2013). Penelitian Rizvi dkk. (2013) pada 310 pasien ND menunjukkan kombinasi vitamin B₁, vitamin B₆, dan B₁₂ menunjukkan penurunan nyeri pada 87,4% dari subjek penelitian (Rizvi dkk., 2013). Hasil penelitian oleh Farvid dkk. (2011) menunjukkan pemberian suplementasi B₁, B₂, B₆, biotin, B₁₂, dan asam folat dengan dosis masing-masing 10 mg, 10 mg, 10 mg, 200 µg, 10 µg, dan 1 mg, didapatkan penurunan skor MNSI (3,96 menjadi 1,00, p = 0,01). Penelitian pada 100 pasien DM tipe 2 menunjukkan 2000 µg vitamin B₁₂ yang diberikan secara intramuskular sebanyak 2 kali per minggu selama 3 bulan menunjukkan penurunan nyeri yang signifikan jika dibandingkan dengan pasien ND yang diberikan 10 mg nortriptilin setiap malam (Talaie dkk., 2009).

Penelitian ini juga menunjukkan adanya peningkatan QoL pada pasien dengan ND setelah pemberian vitamin B kombinasi selama 3 bulan. Terdapat peningkatan skor PCS dan MCS dari peninjauan pertama hingga peninjauan kelima. Peningkatan tersebut bermakna secara statistik (PCS < 0,0001, MCS = 0,0001). Hasil ini selaras

dengan penelitian Fonseca dkk., (2013). Penelitian *double-blind* pada 106 subjek DM tipe 2 yang memperoleh terapi metilfolat, vitamin B₆, dan vitamin B₁₂, dengan dosis masing-masing 3 mg, 35 mg, dan 2 mg, dibandingkan dengan 108 subjek DM tipe 2 yang memperoleh plasebo. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan subjek dengan terapi metilfolat 3 mg, vitamin B₆ 35 mg, dan vitamin B₁₂ 2 mg mengalami penurunan nyeri, perbaikan gejala klinis, dan peningkatan QoL yang signifikan (Fonseca dkk., 2013).

Pada penelitian ini, komponen fisik lebih sering menimbulkan permasalahan bagi para pasien jika dibandingkan dengan komponen psikologi. Hal ini ditunjukkan dengan skor QoL yang lebih rendah pada PCS mulai dari kunjungan pertama hingga kunjungan kelima. Hasil ini serupa dengan penelitian terdahulu oleh Happich dkk., (2008) dan Van dkk. (2009) yang menyatakan permasalahan fisik lebih sering dijumpai pada pasien dengan ND. Penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa permasalahan fisik yang sering mengganggu QoL pasien adalah sensasi nyeri terbakar pada kaki, rasa kebas/baal, kelemahan pada kedua kaki, instabilitas ketika berdiri atau berjalan, dan ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas hobi. Permasalahan psikis yang sering mengganggu QoL pasien ND adalah adanya perasaan ketergantungan pada pertolongan orang lain, peran mereka dalam keluarga berubah, merasa lebih tua dari usia yang seharusnya, merasa hidup menjadi lebih berat, dan merasa malu (Ahmed, 2017).

Terdapat 8 jenis vitamin B, yaitu vitamin B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₇, B₉, dan B₁₂. Vitamin B₁ bekerja sebagai anti oksidan dan memiliki efek pada *nitric oxide-cGMP pathway* yang memberikan efek anti alodinia dan anti hiperalgesia (Alvarado & Navarro, 2016). Hal tersebut dicapai melalui penghambatan berbagai jalur, meliputi *diacylglycerol protein kinase C pathway*, *advanced glycation end-product formation pathway*, dan *hexamine pathway* (Geller dkk., 2017). Defisiensi thiamin terkait dengan DM tipe 2 (Ramos dkk., 2015). Sekitar 75% penderita DM tipe 2 memiliki kadar thiamin dalam plasma yang rendah (Vin & Thi, 2012).

Vitamin B₆ bekerja pada kanal kalsium, menghambat sintesis glutamat, dan meregulasi metabolisme karbohidrat (Alvarado & Navarro, 2016). Selain itu, vitamin B₆ juga bekerja dengan menghambat pelepasan neurotransmitter presinaptik dari serabut saraf nosiseptif dan menghambat hipereksitabilitas neuron (Geller dkk., 2017).

Vitamin B₁₂ memiliki efek rekonstruktif dan meningkatkan sintesis *epidermal growth factor* yang merupakan faktor myelotropik (Alvarado & Navarro, 2016). Vitamin B₁₂ dapat memicu regenerasi saraf dan/atau remielinasi dengan adanya akumulasi vitamin B₁₂ eksogen (Geller dkk., 2017). Metformin merupakan salah satu obat yang sering digunakan oleh pasien DM. Penggunaan metformin jangka panjang sering terkait dengan malabsorpsi vitamin B₁₂ yang menimbulkan defisiensi vitamin B₁₂ (Fatima & Noor, 2013; Reinstatler dkk., 2012). Defisiensi vitamin B₁₂ tersebut merupakan salah satu pemicu munculnya neuropati perifer pada pasien DM (Jeetendra & Tushar, 2016), khususnya pada usia ≥ 65 tahun (Zagar & Longyshore, 2014). Oleh karena itu, pasien DM yang memperoleh pengobatan metformin jangka lama (> 6 bulan) disarankan untuk juga memperoleh suplementasi vitamin B₁₂ untuk mencegah terjadinya ND (Roy dkk., 2016).

Kombinasi dari ketiga vitamin B tersebut dapat menangani berbagai kondisi salah satunya adalah nyeri (Alvarado & Navarro, 2016). Manfaat dari kombinasi vitamin B tersebut dapat dibedakan menjadi dua, yaitu menurunkan efek kerusakan pada serabut saraf serta efek anti-nosiseptif dan anti hiperalgesia (Mimenza & Aguilar, 2014).

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak ada kelompok pembanding. Peneliti hanya membandingkan skor nyeri dan kualitas hidup pada satu kelompok antara sebelum dan sesudah pemberian kombinasi vitamin B.

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi vitamin B₁, vitamin B₆, dan vitamin B₁₂, dengan dosis masing-masing 100 mg, 100 mg, dan 5 mg, sebanyak satu kali per hari selama 3 bulan dapat memperbaiki 4 gejala utama ND yang meliputi sensasi nyeri tertusuk, sensasi nyeri terbakar, kesemutan, dan rasa kebas/baal. Pemberian vitamin B kombinasi ini juga dapat meningkatkan QoL pasien ND baik dari segi fisik maupun psikis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, A. S. (2017). Assessment of Quality of Life of Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. *IOSR. Journal of Nursing and Health Science*; 6; 37-46.
- Al-Geffari, M. (2012). Comparison of Different Screening Tests for Diagnosis of Diabetic Peripheral Neuropathy in Primary Health Care setting. *International Journal of Health Sciences, Qassim University*; 6; 127-134.
- Alvarado, A. M. & Navarro, S. A. (2016). Complex B Vitamins: Physiology and Therapeutic Effect on Pain. *American Journal of Pharmacological Sciences*; 4; 20-27.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Bakti Husada.
- Boyd, A., Casselini, C., Vinik, E. & Vinik, A. (2011). Quality of Life and Objective Measures of Diabetic Neuropathy in a Prospective Placebo-Controlled Trial of Ruboxistaurin and Topiramate. *Journal of Diabetes Science and Technology*; 5; 714-722.
- Bril, V., Tomioka, S., Buchanan, R.A. & Perkins, A. (2009). Complications Reliability and Validity of the Modified Toronto Clinical Neuropathy Score in Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. *Diabetic Medicine*; 26; 240-246.
- Burns, T. & Mauermann, M. (2011). The Evaluation of Polynuropathies. *Neurology*; 76; 6-13.
- Deli, G., Bosnyak, E., Pusch, G., Komoly, S. & Feher, G. (2013). Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*; 98; 267-280.
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M. & Schootman, M. (2008). Epidemiology of Diabetes and Diabetes-related Complications. *Physical Therapy*; 88; 1254-1264.
- Do Nascimento, O. J. M, Pupe C. C. B. & Cavalcanti E. B. U. (2016). Diabetic Neuropathy. *Revista Dor São Paulo*; 17; S46-51.
- Farvid, M. S., Homayouni, F., Amiri, Z. & Adelmanesh, F. (2011). Improving Neuropathy Scores in Type 2 Diabetic Patients Using Micronutrients Supplementation. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 93; 86-94.

- Fatima, S. & Noor, S. (2013). A Review on Effects of Metformin on Vitamin B12 Status. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*; 8; 652-660.
- Fonseca, V. A., Lavery, L. A., Thethi, T. K., Daoud, Y., DeSouza, C., Denham, D. S., Bottiglieri, T., Sheehan, P. & Rosenstock, J. (2013). Metanx in Type 2 Diabetes with Peripheralneuropathy: A Randomized Trial. *The American Journal of Medicine*; 126; 141-149.
- Geller, M., Oliveira, L., Nigri1, R., Mezitis, S. G., Ribeiro, M. G., Fonseca, A. D. S. D., Guimarães, O. R., Kaufman, R. & Wajnsztajn, F. (2017). B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain. *Vitamins & Minerals*; 6; 161.
- Happich, M., John, J., Stamenitis, S., Clouth, J. & Polnau, D. (2008). The Quality of Life and Economic Burden of Neuropathy in Diabetic Patients in Germany in 2002—Results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 81; 223-230.
- Hosseini, A. & Abdollahi, M. (2013). Diabetic Neuropathy and Oxidative Stress: Therapeutic Perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; 2013; 1-15.
- Jeetendra, S. & Tushar, B. (2016). Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *Journal of Medical Sciences*; 3; 67-70.
- Kovac, B., Kovac, B., Marusic-Emedi, S., Svalina, S. & Demarin, V. (2011). Clinical and Electrophysiological Signs of Diabetic Polyneuropathy – Effect of Glycemia and Duration of Diabetes Mellitus. *Acta Clinica Croatica*; 50; 149-157.
- Mimenza, A. J. & Aguilar, S. G. (2014). Comparative Clinical Trial of Safety and Tolerability of Gabapentin Plus Vitamin B1/B12 Versus Pregabalin in the Treatment of Painful Peripheral. *Journal of Pain and Relief*; 3; 1-6.
- Muntean, C., Catalin, B., Tudorica, V. & Mota, M. (2016). Efficiency of Michigan Neuropathy Screening Instrument and Nerve Conduction Studies for Diagnosis of Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*; 23; 55-65.
- Papanas, N., Vinik, A. I. & Ziegler, D. (2011). Neuropathy in Prediabetes: Does the Clock Start Ticking Early? *Nature Reviews Endocrinology*; 7; 682–690.
- Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. Z., Jay, M. S. & Dan, Z. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*; 40; 136-154.
- Ramos, R. V., Laura, G. L. A., Elina, M. C. B. & Donaji, B. A. A. (2015). Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus: Endocrine, Metabolic & Immune Disorders. *Drug Targets*; 15; 54-63.
- Reinstatler, L., Qi, Y. P., Williamson, R. S., Garn, J. V. & Oakley, G. P. (2012). Association of Biochemical B12 Deficiency with Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements. *Diabetes Care*; 35; 327–333.
- Rizvi, A., Ahmad, A. & Rizvi, Z. (2013). Efficacy of Combination of Vitamin B1, B6 and B12 in Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*; 7; 801-804.
- Roy, R. P., Ghosh, K., Ghosh, M., Acharyya, A., Bhattacharya, A., Pal, M., Chakraborty, S. & Sengupta, N. (2016). Study of Vitamin B Deficiency and Peripheral Neuropathy in Metformin-Treated Early Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*; 20; 631-637.
- Talaei, A., Siavash, M., Majidi, H. & Chehrei, A. (2009). Vitamin B12 Maybe More Effective than Nortriptyline in Improving Painful Neuropathy. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*; 60; 71-76.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. & Dickenson, A. (2013). Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy. *Diabetes Care*; 36; 2456–2465.
- Van, A. K., Bouhassira, D., De B. D., Matthys, K., Raemen, H., Mathieu, C. & Colin, I. M. (2009). Prevalence and Impact on Quality of Life of Peripheral Neuropathy With or Without Neuropathic Pain in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients Attending Hospital Outpatients Clinics. *Diabetes & Metabolism*; 35; 206-213.
- Vin O. L. K. & Thi, H. L. (2012). The Impact of the Thiamine Treatment in the Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine Research*; 4; 153160.
- Yagihashi, S., Mizukami, H. & Sugimoto, K. (2010). Mechanism of Diabetic Neuropathy: Where are

- We Now and Where to Go?. *Journal of Diabetes Investigation*; 2; 18-32.
- Zagar, B. R. & Longyhore, D. S. (2014). Evaluating the Association between Vitamin B12 Deficiency and Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes. *International Journal of Medicine and Pharmacy*; 2; 1-10.
- Ziegler, D., Movsesyan, L., Mankovsky, B., Gurieva, I., Abylaiuly, Z. & Stokov, I. (2009). Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*; 32; 1479-1484.
- Zychowska, M., Rojewska, E., Przewlocka, B. & Mika, J. (2013). Mechanisms and Pharmacology of Diabetic Neuropathy – Experimental and Clinical Studies. *Pharmacological Reports*; 65; 1601-1610.

Effect of Total Amount of Metformin HCl on the Characteristics of Metformin-Ca Alginate Microspheres

Dewi Melani Hariyadi*, Noorma Rosita, Tiara Jeni Rosadi

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya

*Corresponding Author: dewi-m-h@ff.unair.ac.id

Abstract

Introduction: Metformin hydrochloride (metformin HCl) is an antidiabetic drug that is specifically used for type 2 diabetes mellitus (DM) and belongs to the biguanide antidiabetic drugs. **Objective:** The aim of this research was to determine the effect of total amount of metformin HCl on the characteristics of metformin HCl-Ca alginate microspheres using aerosolization technique. **Methods:** The total amount of metformin were 0.5 g (F1); 1 g (F2); 1.5 g (F3) and 2 g (F4). Drug was encapsulated into alginate and was crosslinked using CaCl_2 . **Results:** The results showed that drug loadings were 5.09%; 9.61%; 13.11%; and 15.09% respectively, while the entrapment efficiencies were 48.35%; 41.99%; 38.67%; and 30.53%. The yields were 80.92%; 74.12%; 68.27%; and 59.11% respectively. Based on the statistical analysis, it was found that there were significant differences between formulas. Particles of formulas decreased as the amount of drug increased. The resulting sizes were 1.82 μm (F1); 1.96 μm (F2); 2.1 μm (F3); and 2.97 μm (F4). **Conclusion:** It can be concluded that amount of drug significantly affected the characteristics of metformin-alginate microspheres.

Keywords: metformin HCl, alginate, microspheres, amount of drug, aerosolization

INTRODUCTION

Metformin hydrochloride (metformin HCl) is an antidiabetic drug that is specifically used for type 2 diabetes mellitus (DM) and belongs to the biguanide antidiabetic drugs. Metformin HCl has high solubility in water (Choudhury & Mousumi, 2009). Metformin HCl has gastrointestinal side effects which include stomach discomfort, nausea, and vomiting. Metformin HCl also has short half-life, bioavailability of about 50 - 60% with no protein binding, large volume of distribution, and maximum accumulation in the small intestine (Zafar *et al.*, 2014). These side effects need to be solved by creating models of microspheres which give sustained release effect (Choudhury & Mousumi, 2009).

Microspheres are powder which is able to flow freely and ideally have a particle size of less than 200 μm (Alagusurandam *et al.*, 2009; Mujoriya, 2011). Its gradual release, sufficient to maintain the concentration of drug in the body, is one of the advantages of microsphere in the drug delivery system (Choudhury & Mousumi, 2009). On the formation of microspheres of metformin HCl with ionotropic gelation method, some polymer and cross-linking solution is needed. A natural polymer that is commonly used is alginate.

Alginate is a natural polysaccharide which is generally found in the cell walls of brown algae species (*Phaeophyceae*). Sodium alginate is a natural biopolymer that has a biocompatible, biodegradable, and non-toxic properties and has a relatively low cost (Yang *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2011). Na alginate is composed of (1 \rightarrow 4) - β -D-acid mannuronic (M) units and (1 \rightarrow 4) - α -L-guluronic acid (G) units arranged in the form of homopolymer (a block of MM = mannuronic mannuronic or GG = guluronic guluronic) and heteropolymer (a block of MG = mannuronic guluronic and GM = guluronic mannuronic) (Lee *et al.*, 2011).

Differences in the composition of mannuronic acid and guluronic acid lead to different physicochemical properties of alginate such as differences in stiffness of the yielded gel. The higher the ratio of guluronic, the harder and relatively more brittle the mass will be formed. Meanwhile, the higher the ratio of mannuronic, softer and more deformed the gel mass that is yielded (Erdinc, 2007). In this study, the type of Na alginate used is the one that has a higher guluronic ratio than mannuronic. The addition of Ca^{2+} ions or other divalent cations will form gelation through specific ionic bond and can cause a conformational change in the structure of the sodium alginate (Martin, 2002). Ca^{2+} ion is a divalent cation most commonly

used than others (Kuo *et al.*, 2001). Calcium chloride (CaCl_2) can be used as cross-linker in the formation of microspheres with alginate polymer. Levels of Ca^{2+} determine the density of the gel formed (Goundanavar *et al.*, 2010).

The amount of drug affected physical characteristics of microspheres in increasing drug loading and entrapment efficiency. The method used in this study was ionotropic gelation (polyelectrolyte complexation). This method can produce spherical metformin-Ca alginate microspheres with smooth surfaces and size of $47.11 \pm 16.5 \mu\text{m}$ (Balasubramaniam *et al.*, 2007). An advantage of the ionotropic gelation by aerosolization technique in this study is that all polyelectrolyte used is water-soluble therefore active agent can be encapsulated without use of organic solvents or high temperatures that can damage the active agent. In addition, this method is a simple, fast, cost-effective, and can produce small particle sizes of $< 10 \mu\text{m}$ (Hariyadi, 2014).

The drying technique was aimed at maintaining the stability of active agent and microspheres. Drying using the technique of freeze drying was deemed most appropriate to anticipate the instability. In the freeze drying, lyoprotectant needs to be added, namely maltodextrin that has the ability to maintain the stability of microspheres at higher temperatures compared to the others (Laura *et al.*, 2010). Factors that may affect the characteristics of the microspheres produced are the amount of polymer, the number of crosslinker, and the amount of drug used.

This study was conducted to determine the effect of the amount of drug substance to the characteristics of metformin-Ca alginate microspheres with varying amounts of drug (0.5 g - 2 g), 2g of polymer, and 2.5 g of crosslinker, using the ionotropic gelation with aerosolization technique.

MATERIAL AND METHODS

Materials

Metformin HCl (Combiphar); sodium alginate (Sigma-Aldrich); CaCl_2 (Solvay Chemicals International); maltodextrin (PT BrataChem); sodium Citrate (Weifang Ensign Industry Co. Ltd) all in pharmaceutical grade; Distilled water.

Methods

Microspheres formulation

Sodium alginate (according to the formula in Table 1) was dissolved in 100 mL of aquademineralisata. Metformin HCl was dispersed into the alginate solution according to the formula and stirred until homogeneous. The resulting metformin-alginate solution was sprayed using aerosol spray with a hole size of $35 \mu\text{m}$, a constant pressure of 40 psi, and a spraying distance of 8 cm into 100 mL of CaCl_2 and was stirred constantly for 30 minutes at the speed of 1000 rpm. Microspheres that are formed in centrifuges at a speed of 2500 rpm for 6 minutes were then washed with distilled water 2 - 3 times. The microspheres that have been washed were dispersed in a 5% maltodextrin solution and dried using freeze drying at -80°C for 29 hours.

Table 1. Formulas of metformin HCl-alginate microspheres

Materials	Function	F1	F2	F3	F4
Metformin HCl	Antidiabetic drug	0.5 g	1 g	1.5 g	2 g
Na Alginate	Polymer	2 g	2 g	2 g	2 g
CaCl_2	Crosslinker	2.5 g	2.5 g	2.5 g	2.5 g
Maltodextrin	<i>Lyoprotectant</i>	5%	5%	5%	5%

Evaluation of metformin HCl-alginate microspheres

Following after production, metformin HCl-alginate microspheres were evaluated in terms of loadings, entrapment efficiency, yield, size and morphology.

The determination of metformin HCl content in microspheres

A standard curve of metformin HCl in a solution of 0.5 M Na Citrate pH 8.5 at a concentration of 4 - 15 ppm was produced. Then, 150 mg of microspheres were dispersed in 50 mL of 0.5 M Na Citrate pH 8.5, and the mixture were stirred using magnetic stirrer at 1000 rpm for 7 hours. Crosslinking

time of microspheres was 30 minutes. The solution was then observed by a spectrophotometer at λ 239 nm as the maximum wavelength. The metformin HCl concentration was determined.

Characteristics of metformin HCl-Ca alginate microspheres

Particle size distribution

Measurement of 300 particles was conducted. The smallest and largest sizes from all samples were grouped and then divided into several intervals and class. The average diameter value was determined and a particle size distribution curve was created.

Examination of the shape and surface of microspheres

The examination of the shape and surface of the wet metformin HCl-alginate microspheres produced was done by using an optical microscope, the appearance was taken using a camera, and an observation of freeze dried microspheres using Scanning Electron Microscope (SEM) was conducted. SEM was performed by placing microparticles on the handle of preparation with some adhesive containing grains of metal, such as Pt metal. Gold on the Chamber was evaporated so that the gold steam coated the entire surface of the microparticles. The surface of the gold-coated microparticles was observed by the SEM.

Examination of spectra infrared

The spectroscopy test was performed to determine the drug-polymer interaction during the microencapsulation process. The infrared spectroscopy method was performed using KBr pellets in which samples of each formula were crushed and then weighed for as much as 2 mg. Some pro-spectroscopy KBr

powder that has been dried for as much as 300 mg was added. The mixture was crushed in a mortar until homogenous. Once homogeneous, the mixture was put in a KBr disc maker and pressed using a hydraulic press to obtain a transparent disc. The disc was placed in the *sample holder* and was recorded. Samples were observed at a wavelength of 4000 - 400 cm⁻¹. The results of the examination of the microspheres' infrared spectrums were then compared with the infrared spectrum of the microspheres without drug ingredients.

Determination of loadings, entrapment efficiency and yield

The drug loadings in the microspheres was determined by breaking the metformin microspheres that has been formed with 50 mL of sodium citrate for 7 hours. From the standard curve and the absorbance of the drug in the microspheres, calculations of entrapment efficiency, the loadings of metformin HCl, and *yield* can be performed as equation 1 and 2 (Balasubramaniam *et al.*, 2007).

$$\text{Entrapment Efficiency} = \frac{\text{metformin HCl content measured}}{\text{theoretical content of metformin HCl}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{Drug Loading} = \frac{\text{The total weight of metformin HCl}}{\text{weight of microspheres}} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

From data of each inspection, the percentages metformin HCl loadings in the microspheres, the *yield* of microspheres, as well as drug entrapment efficiencies were obtained. These were compared to the respective formulas. The data analysis was performed using SPSS 23 statistical program with the *One-Way ANOVA* method.

RESULTS AND DISCUSSION

The observation of spectra F1-F4 showed the interaction between the drug, polymer, and the *crosslinking* solution CaCl₂ (Figure 1). Such interactions were marked by shifting wave numbers, the loss of guluronic fingerprint absorption, and one absorption of the carboxylate salt group (1614 cm⁻¹) from Na alginate due to a crosslinking reaction with CaCl₂.

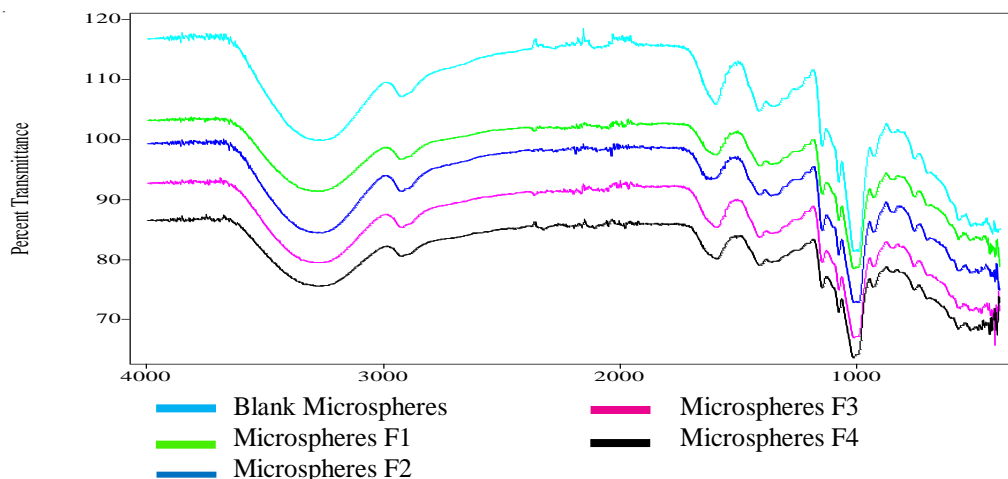


Figure 1. The *overlay* result of IR spectrum examination of metformin-alginate microspheres with the ratio of metformin amount

Particle sizes of the all formulas showed that the particle sizes of the four formulas (Figure 2). All formulas resulted in bigger particle size than blank microspheres (0.8 – 1 μm). The observations also

showed an increase in particle size with the increasing amount of metformin HCl drug from F1 to F4, which is from 0.5 g to 2 g (Figure 3).

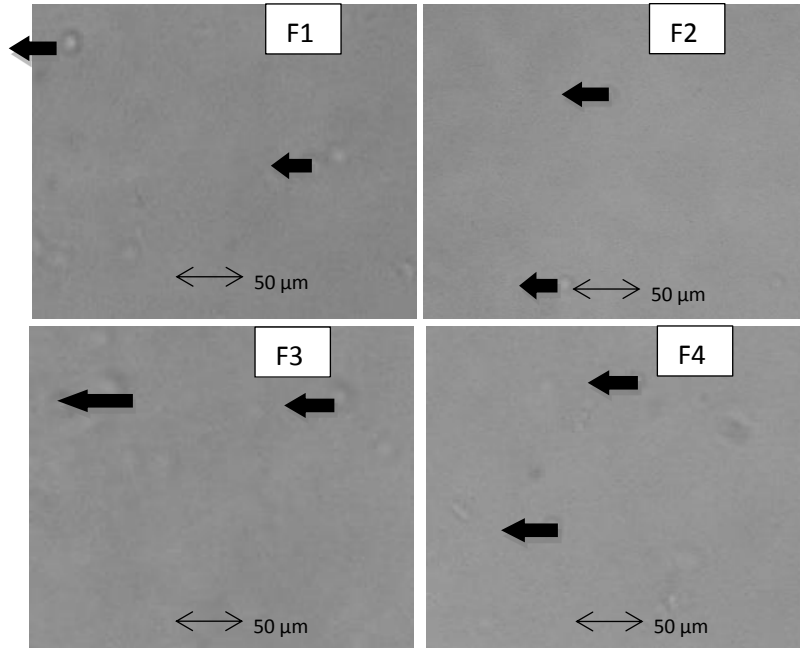


Figure 2. Morphology of metformin HCl-Alginate microspheres in formulas F1, F2, F3, and F4 using a 400x magnification optical microscope

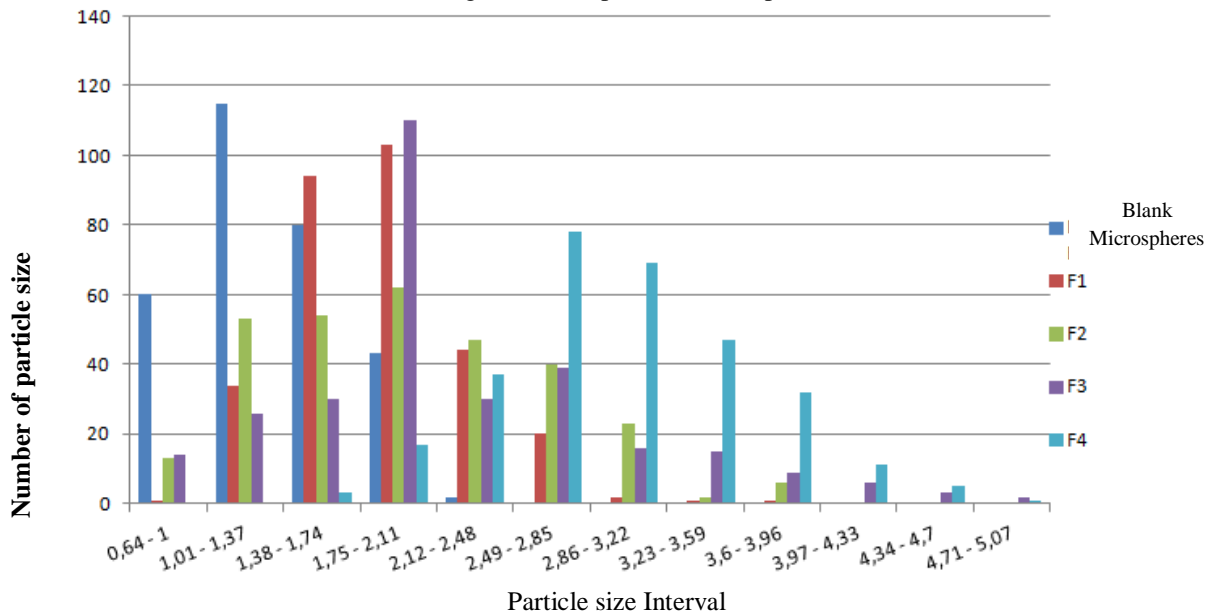


Figure 3. The particle sizes of microspheres

The results of the examination of microspheres shapes and surfaces using a Scanning Electron Microscope (SEM) showed that the microspheres of F1 to F4 were spherical and smooth in terms of surface (Figure 4). This was due to the addition of maltodextrin to make microspheres spherical, smooth, and flat in

surface by covering cavities or pores on the surface of the microspheres that increased in number and size during the process of freeze-drying through the formation of hydrogen bonds with polar groups on the surface of the microspheres (Abdelwahed *et al.*, 2006).

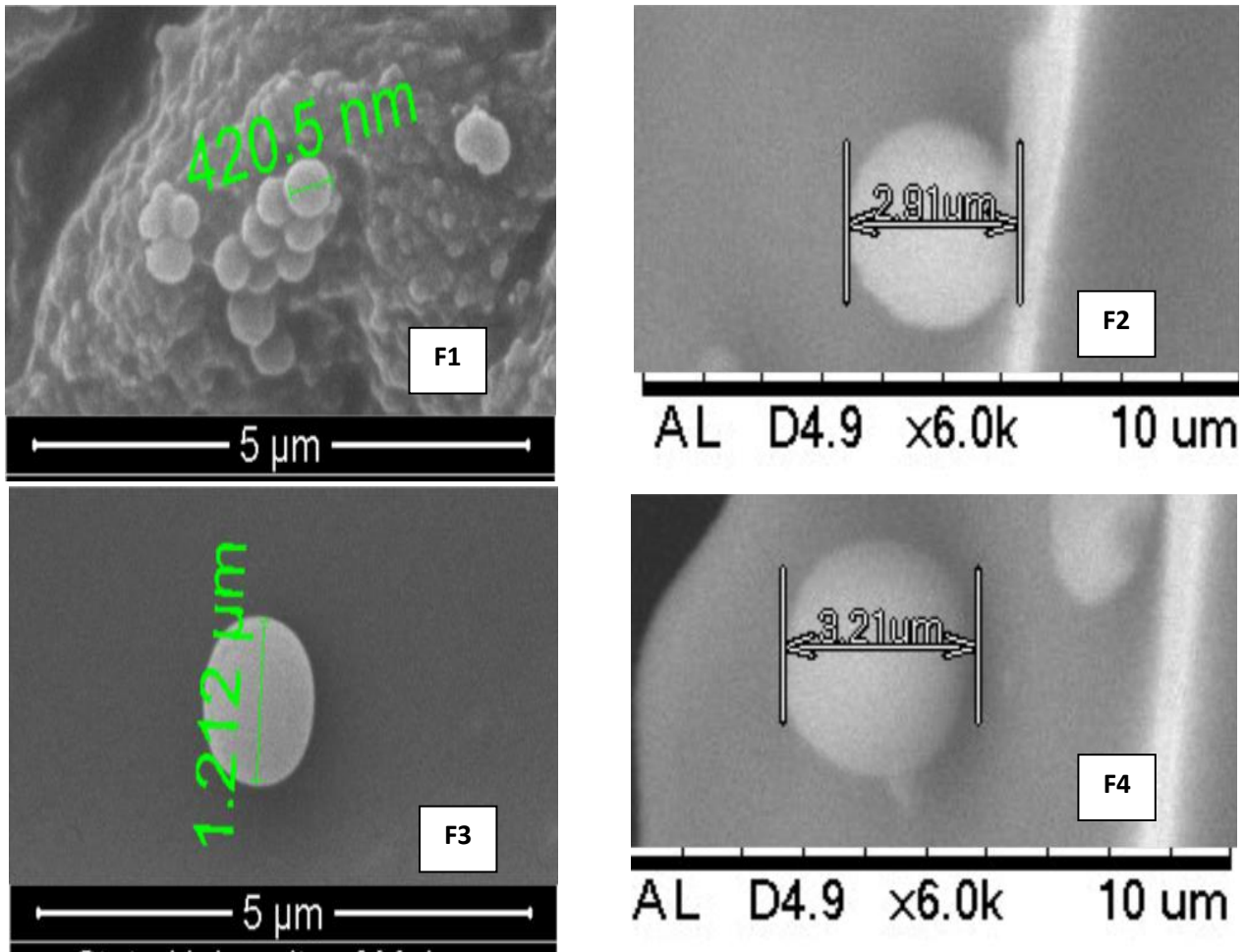


Figure 4. Morphology of HCl metformin-Alginate microspheres of F1, F2, F3, and F4 using Scanning Electron Microscope (SEM)

Entrapment efficiency, yield and drug loading

The results of the drug content, entrapment efficiency and yield of metformin HCl in microspheres can be seen in Table 2. The low drug loadings of metformin HCl in microspheres obtained was partly because metformin HCl was a drug with a low molecular weight and a high solubility in water for metformin HCl was easily detached from the microspheres during the manufacturing process and because the capacity of the microspheres was not able

to adsorb the drug ingredients that are too high with amount of 2 grams of alginate (Rastogi *et al.*, 2007). Statistical analysis showed that the varying amount of metformin HCl gave a significant difference, a *sig* value of 0,001 < 0.05 for the comparison between F1: F2; 0.000 < 0.05 for the comparison between F1: F3; 0.000 < 0.05 for comparison F1: F4; 0.006 < 0.05 for the comparison between F2: F3; and 0.000 < 0.05 for the comparison between F2: F4 to metformin HCl loadings in the microspheres.

Table 2. Drug loadings, entrapment efficiency, and yield of microspheres

Formula	Drug Loadings of metformin (%)	Entrapment efficiency (%)	Yield (%)
F1	5.09 ± 0.19	48.35 ± 1.11	80.92 ± 1.78
F2	9.61 ± 0.94	41.99 ± 1.71	74.12 ± 2.24
F3	13.11 ± 1.39	38.67 ± 2.96	68.27 ± 6.78
F4	15.09 ± 0.49	30.53 ± 5.37	59.11 ± 9.77

The entrapment efficiency of the microspheres decreased by increasing in the number of metformin HCl (Table 2). The cause of the decline was because the entrapment efficiency of microspheres has a

maximum capacity to adsorb drug substances at a certain alginate concentration since to produce the optimal amount of entrapped drug in the microspheres, the amount of polymer and crosslinker should be

appropriate (Patil *et al.*, 2010). This was evidenced by the percentage of entrapment efficiency of metformin HCl in F1 that was greater than in F4. Statistical analysis showed that the influence of the amount of metformin HCl gives a significant difference with the obtained *sig* value of $0.026 < 0.05$ for the comparison between F1:F3; $0.001 < 0.05$ for comparison F1:F4; and $0.011 < 0.05$ for the comparison between F2:F4 against entrapment efficiency of metformin HCl in microspheres since the value was less than 0.05.

The increasing number of metformin HCl decreased the yield value (Table 2). This was because the entrapment of microspheres has an adsorption capacity therefore some drug ingredients were not binding and did not get into joint microspheres and were washed during the washing of microspheres (Rastogi *et al.*, 2007). This was given that the nature of metformin HCl itself that is readily soluble in water. Statistical analysis showed that the influence of the amount of metformin HCl gave a significant difference with the obtainment of *sig* value of $0.026 < 0.05$ for the comparison between F1:F3; $0.001 < 0.05$ for comparison F1:F4; and $0.011 < 0.05$ for the comparison between F2:F4 against entrapment efficiency of metformin HCl in microspheres since the value was less than 0.05.

CONCLUSION

The formulation of metformin HCl-Ca alginate microspheres using the aerosolization technique was successfully produced microspheres with a size of $< 10 \mu\text{m}$, that are spherical and smooth. The increase amount of metformin HCl increased the drug loadings of metformin HCl-alginate microspheres and lowered the entrapment efficiency and yield. This results suggested the potential use for oral delivery system.

ACKNOWLEDGMENT

The author would like to thank the Faculty of Pharmacy, Airlangga University for all facilities to support this research.

REFERENCES

- Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S. & Fessi, H. (2006). Freeze-drying of Nanoparticles: Formulation, Process and Storage Considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 58; 1688–1713.
- Alagusurandam, M., Madhu, S. C. C., Umashankari, K., Attuluri, V. B., Lavanya, C. & Ramkanth, S. (2009). Microspheres as a Novel Drug Delivery System. *International Journal of ChemTech Research*; 1; 526-534.
- Balasubramaniam, J., Vinay, U., Rao, M., Vasudha, J. B. & Rajinikanth, P. S. (2007). Sodium Alginate Microspheres of HCl Metformin: Formulation and In Vitro Evaluation. *Current Drug Delivery*; 4; 249-256.
- Choudhury, P. K. & Mousumi, K. (2009). Controlled Release Metformin Hydrochloride Hicrospheres of Ethyl Cellulose Prepared by Different Methods and Study on the Polymer Affected Parameters. *Journal of Microencapsulation*; 26; 46-53.
- Erdinc, B. I. (2007). Micro/Nanoencapsulation of Proteins Within Alginate/Chitosan Matrix by Spray Drying. *Thesis*; Queen's University, Brisbane.
- Goundanavar, P. S., R. S., Bagali, C. S. & Patil, S. M. (2010). Design and Characterization of Diclofenac Sodium Microbeads by Ionotropic Gelation Technique. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*; 1; 1-10.
- Hariyadi, D. M., Tutiek, P. & Rahma, N. N. (2014). Effect of Lactose and Maltodextrin on the Physical Characteristics of Ovalbumin-loaded Alginate Microspheres Produced by Aerosolization. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*; 5; 26-29.
- Kuo, C. K. & Peter, X. M. (2001). Ionically Crosslinked Alginate Hydrogels as Scaffolds for Tissue Engineering: Part 1. Structure, Gelation Rate and Mechanical Properties. *Biomaterials*; 22; 511-521.
- Laura, T. R. F., Antonio, P. P. & Mercedes, E. C. (2010). Inulin Like Lyoprotectant of Bovine Plasma Proteins Concentrated by Ultrafiltration. *Food Research International*; 43; 788-796.
- Lee, K. Y. & David, J. M. (2012). Alginate: Properties and Biomedical Applications. *Progress in Polymer Science*; 37; 106–126.
- Martin, M. (2002). Surfactans and Polymers in Drug Delivery. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Mujoriya, R. & Bodla, R. B. (2011). Microsphere – An Overview. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*; 1; 27-33.
- Patil, J. S., Kamalapur, M. V., Marapur, S. C. & Kadam, D. V. (2010). Ionotropic Gelation and Polyelectrolyte Complexation: The novel Techniques to Design Hydrogel Particulate Sustained, Modulated Drug Delivery System.

Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures; 5; 241-248.

Rastogi, R., Sultana, Y., Aqil, M., Kumar, S., Chuttani, K. & Mishar, A. K. (2007). Alginate Microspheres of Isoniazid for Oral Sustained Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*; 334; 71-77.

Yang, L., Bifang, Z., Liqum, W., Qiuyi, L. & Li-Ming, Z. (2007). Amphiphilic Cholesteryl Grafted

Sodium Alginate Derivative: Synthesis and Self Assembly in Aqueous Solution. *Carbohydrate Polymers*; 68; 218-225.

Zafar, A., Bhattacharyya, A., Bajpai, M., Yasir, M. & Asif, M. (2014). Formulation and In Vitro Characterization of Floating Gel Beads of Metformin Hydrochloride. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 7; 2356-2362.

Efektivitas Cairan Kristaloid dan Koloid Pasien Demam Berdarah Anak di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul

Baiq Adelina Atbam Munawwarah^{1*}, Dyah Aryani Perwitasari¹, Nurcholid Umam Kurniawan^{2,3}

¹Pascasarjana Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

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

³KSM Ilmu Kesehatan Anak RS PKU Muhammadiyah Bantul, Yogyakarta

*Corresponding author: baiqadelina@gmail.com

Abstract

Background: The key of successful management therapy in dengue fever is the fulfillment of fluid requirements. The important thing to consider in fluid therapy is the type of fluid and amount of fluid given. **Objective:** The purpose of this study was to determine the effectiveness of different types of fluids on clinical, laboratory improvement and length of stay of pediatric fever patients in PKU Muhammadiyah Bantul Hospital. **Methods:** Patients with dengue fever who fulfilled inclusion criteria were given crystalloid (ringer lactate) or colloid (gelatin) fluid and were monitored body temperature, hematocrit, platelet count and length of stay. The results were analyzed using SPSS with unpaired *t* test. **Results:** Both groups showed significant differences ($p < 0.05$) on platelet count (24 and 48 hours of fluid administration), hematocrit value (72 hours of fluid administration) and length of stay while the two groups did not show significant differences ($p > 0.05$) on symptom of fever (body temperature). **Conclusion:** Colloid fluid therapy has a better effect on improving clinical and laboratory symptom and reducing patient length of stay.

Keywords: dengue fever, crystalloid, colloid

Abstrak

Pendahuluan: Kunci keberhasilan terapi pada demam berdarah yaitu tercukupinya kebutuhan cairan. Hal penting yang perlu diperhatikan dalam terapi cairan yaitu jenis cairan dan jumlah cairan yang diberikan. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efektivitas perbedaan jenis cairan terhadap perbaikan klinis, laboratoris dan lama rawat inap pasien demam berdarah anak di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul. **Metode:** Pasien anak demam berdarah yang memenuhi kriteria inklusi diberikan cairan kristaloid (ringer laktat) atau koloid (gelatin) dan dilakukan pemantauan suhu tubuh, hematokrit, trombosit dan lama rawat inap. Hasil dianalisis menggunakan SPSS dengan unpaired *t* test. **Hasil:** Kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap nilai trombosit (24 dan 48 jam pemberian cairan), nilai hematokrit (72 jam pemberian cairan) dan lama rawat inap sedangkan kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$) pada gejala demam (suhu tubuh). **Kesimpulan:** Terapi cairan koloid memberikan pengaruh yang lebih baik terhadap perbaikan gejala klinis dan laboratoris serta mengurangi lama rawat inap pasien.

Kata kunci: demam berdarah, kristaloid, koloid

PENDAHULUAN

Demam berdarah dangue (DBD) merupakan salah satu penyakit yang perjalanan penyakitnya dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat. Penyakit ini merupakan penyakit menular yang sering menimbulkan kejadian luar biasa (KLB) di Indonesia (Depkes RI, 2011). Di Indonesia, penderita penyakit DBD terbanyak berusia 5 - 11 tahun (Ginanjari, 2008). Penyakit ini menunjukkan peningkatan jumlah orang

yang terserang setiap 4 - 5 tahun. Kelompok umur yang sering terkena adalah anak-anak usia 4 - 10 tahun, walaupun dapat pula mengenai bayi dibawah umur 1 tahun (IDAI, 2009). Pengobatan DBD bersifat suportif. Tatalaksana berdasarkan kelainan utama yang terjadi yaitu kebocoran plasma sebagai akibat peningkatan permeabilitas kapiler. Pemberian cairan kristaloid isotonik merupakan pilihan untuk menggantikan volume plasma yang keluar dari pembuluh darah.

Pemilihan jenis cairan dan kecermatan penghitungan volume cairan pengganti merupakan kunci keberhasilan pengobatan (WHO, 1997).

Selama beberapa dekade telah terjadi kontroversi keuntungan kristaloid dan koloid dalam tatalaksana demam berdarah. Nhan dkk. (2001), membandingkan resusitasi awal menggunakan 4 macam regimen terapi cairan menunjukkan hasil bahwa ringer laktat memberikan waktu *recovery* paling lama sedangkan gelatin memberikan waktu *recovery* lebih singkat ($p = 0,017$). Penelitian lain yang dilakukan oleh Dung dkk. (1999), membandingkan 4 macam terapi cairan menunjukkan pasien yang menerima terapi cairan koloid secara bermakna dapat meningkatkan hematokrit ($p = 0,01$), tekanan darah ($p = 0,005$) dan denyut nadi ($p = 0,02$) dibandingkan pasien yang menerima cairan kristaloid. Sementara itu Prasetyo dkk. (2009) juga membandingkan efikasi dan keamanan *Hydroxyethyl Starch* (HES) dengan *Ringer Lactate* (RL) pada pasien anak DBD Grade III menunjukkan bahwa HES dapat menurunkan nilai hemoglobin dan hematokrit secara signifikan dibandingkan RL. Perbaikan klinis pada denyut nadi terlihat setelah pemberian HES walaupun tidak secara signifikan dibandingkan RL dan tidak ditemukan reaksi yang merugikan selama penelitian pada pasien. Berdasarkan hasil studi pendahuluan yang dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Bantul Yogyakarta menunjukkan pasien DHF dan DF (N = 79 pasien anak) dari bulan September 2016 sampai bulan Agustus 2017 memiliki rata-rata lama rawat inap yaitu $4,18 \pm 1,05$ hari dengan lama rawat inap paling singkat yaitu 2 hari dan paling lama 7 hari. Tujuan penelitian untuk mengetahui efektivitas perbedaan jenis cairan terhadap perbaikan klinis, laboratoris dan lama rawat inap pasien demam berdarah anak di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantul.

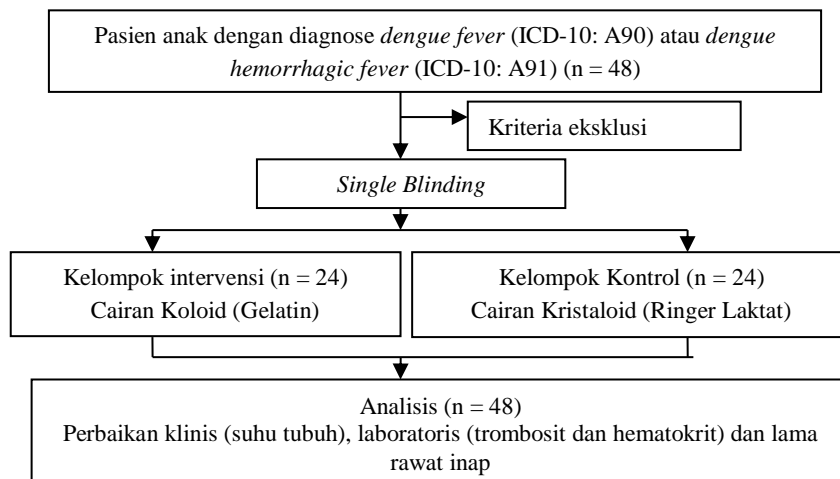
BAHAN DAN METODE

Bahan

Penelitian ini memperoleh izin dengan terbitnya surat keterangan layak etik (*Ethical Clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi nomor 63/II/HREC/2018. Penelitian ini menggunakan cairan kristaloid yaitu Ringer Laktat dari PT. SF sedangkan cairan koloid yaitu gelatin dari PT. DM.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental *Single Blind Randomised Clinical Trial*, dimana peneliti melakukan uji klinis pada kelompok intervensi dan terdapat kelompok pembandingan (*comparison*). Sejumlah 48 pasien anak dengan anak dengan diagnose DF (ICD-10: A90) atau DHF (ICD-10: A91) yang memenuhi syarat inklusi dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok intervensi (n = 24) yang mendapatkan terapi cairan koloid berupa inisial (gelatin) 10 mL/Kg BB selama 15 menit kemudian dilanjutkan dengan cairan ringer laktat sesuai standar terapi rumah sakit dan kelompok kontrol (n = 24) yang mendapatkan terapi cairan kristaloid tunggal berupa ringer laktat. Pemberian jenis cairan diberikan berdasarkan randomisasi yang dilakukan selama penelitian. Randomisasi yang digunakan yaitu randomisasi blok. Kedua kelompok selanjutnya akan dilakukan pemantauan terhadap parameter klinis yaitu suhu tubuh, parameter laboratoris yaitu nilai trombosit dan hematokrit setiap 24 jam dan lama rawat inap atau *length of stay* (LOS). *Flowchart* penelitian disajikan dalam Gambar 1.



Gambar 1. Flowchart penelitian

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi yaitu pasien perempuan dan laki-laki usia 1 bulan sampai 18 tahun dengan kriteria DF dan DHF di bangsal pediatrik periode Januari 2018 sampai Juni 2018 dan wali pasien bersedia menjadi peserta penelitian dengan mengisi *informed consent*.

Kriteria eksklusi yaitu pasien yang datang dengan rujukan dari rumah sakit lain yang telah mendapatkan terapi cairan sebelumnya dan pasien yang mendapat rujukan ke tingkat pelayanan kesehatan yang lebih tinggi.

Analisa data

Data hasil penelitian dianalisa secara statistik untuk melihat karakteristik subjek penelitian dengan uji distribusi frekuensi dan perbedaan efektivitas antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid menggunakan SPSS versi 21. Analisa data diawali dengan uji normalitas menggunakan Shapiro-wilk dan dilanjutkan menggunakan uji *unpaired t test* dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN.

Total subjek penelitian yang terlibat sebanyak 48 pasien yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dibagi

menjadi 2 kelompok yaitu 24 pasien termasuk dalam kelompok cairan kristaloid dan 24 pasien termasuk dalam kelompok cairan koloid (gelafusal). Karakteristik subjek penelitian disajikan pada Tabel 1. Hasil analisis pada Tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas jenis kelamin subjek penelitian yaitu perempuan sejumlah 26 pasien (54,2%) sedangkan pasien anak laki-laki sejumlah 22 pasien (45,8%). Hasil penelitian ini sesuai penelitian Akhmad (2012), yang menyatakan bahwa pada pasien DBD di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung menunjukkan pasien terbanyak adalah berjenis kelamin perempuan. Penelitian Hukom dkk. (2013) menunjukkan bahwa proporsi jenis kelamin perempuan lebih banyak dari laki-laki dengan persentase 53,2%. Berdasarkan kelompok usia, Tabel 1 menunjukkan mayoritas subjek penelitian yaitu kelompok usia 1 - 5 tahun sejumlah 35 pasien (72,9%). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Munar Lubis di RSUP H. Adam Malik Medan tahun 2003 (Lubis, 2003) selama periode 5 tahun menunjukkan bahwa kelompok umur yang paling besar yaitu proporsi penderita DBD pada kelompok umur 1 - 5 tahun.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah total (%)	Mean ± SD	Cairan Kristaloid	Cairan Koloid	Nilai p
			n = 24 (%)	n = 24 (%)	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	22 (45,8%)	-	6 (27,3%)	16 (72,7%)	0,564 ^a
Perempuan	26 (54,2%)		18 (69,2)	8 (30,8%)	
Usia					
< 1 tahun	1 (2,0%)		-	1 (100%)	0,320 ^b
1 – 5 tahun	35 (72,9%)		17 (48,6%)	18 (51,4%)	
6 – 10 tahun	10 (20,8%)	4,4 ± 3,3	5 (50)	5 (50%)	
11 – 15 tahun	2 (4,2%)		2 (100)	-	
Tingkat Keparahan					
DF	44 (91,7%)	-	21 (87,5%)	23 (95,8%)	0,296 ^a
DHF derajat I	4 (8,3%)		3 (12,5%)	1 (4,2%)	
Penyakit Penyerta					
Ada	7 (14,6%)	-	4 (16,7%)	3 (12,5%)	0,683 ^a
Tidak Ada	41 (85,4%)		20 (83,3%)	21 (87,5%)	
Profil Obat (Antipiretik)					
Ada	41 (85,4%)		21 (87,5%)	20 (83,3%)	0,683 ^a
Tidak Ada	7 (14,6%)		3 (12,5%)	4 (16,7%)	

^aChi-square test

^bMann-Whitney test

Penelitian Muliansyah (2015) menunjukkan pasien BDB dengan usia dibawah 15 tahun sebanyak 44 orang mengalami DBD tetapi berdasarkan dari penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan umur < 15 tahun lebih rentan terserang virus DBD. Berdasarkan tingkat keparahan penyakit, hasil penelitian menunjukkan mayoritas tingkat keparahan responden penelitian ini yaitu kategori *dengue fever* (DF) sebanyak 44 pasien (91,7%) yang terdiri dari 21 pasien kategori DF pada kelompok cairan kristaloid dan 23 pasien kategori DF pada kelompok cairan koloid sedangkan kategori *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) derajat I pada penelitian ini sebanyak 4 pasien (8,3%) yang terdiri dari 3 pasien kategori DHF derajat I pada kelompok cairan kristaloid dan 1 pasien DHF derajat I pada kelompok cairan koloid. Hasil analisis yang dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai $p = 0,296$ ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat keparahan DF atau DHF terhadap kelompok cairan kristaloid maupun kelompok cairan koloid. Berdasarkan penyakit penyerta, hasil penelitian menunjukkan pasien yang memiliki penyakit penyerta pada penelitian ini sebanyak 7 pasien (14,6%) yang terdiri dari 4 pasien pada kelompok cairan kristaloid dan 3 pasien pada kelompok cairan koloid. Pada kelompok cairan kristaloid diketahui 3 pasien memiliki penyakit penyerta bronkopneumonia dan 1 pasien dengan infeksi saluran kemih sedangkan pada kelompok cairan koloid diketahui 2 pasien memiliki penyakit penyerta bronkopneumonia dan 1 pasien dengan infeksi saluran kemih. Hasil analisis yang dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai $p = 0,683$ ($p > 0,05$) artinya penyakit penyerta tidak berpengaruh secara bermakna terhadap hasil penelitian antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid. Pada penelitian ini juga dilakukan analisis profil obat antipiretik yang digunakan sebagai standar terapi selain terapi cairan dalam tatalaksana DF ataupun DHF di rumah sakit. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa pasien penelitian yang mendapatkan antipiretik berupa parasetamol intravena yaitu 41 pasien (85,4%) yang terdiri dari kelompok kristaloid sebanyak 21 pasien dan kelompok cairan koloid sebanyak 20 pasien sedangkan pasien penelitian yang tidak mendapatkan obat

parasetamol yaitu 7 pasien (14,6%). Hasil penelitian ini sesuai dengan Pranata & Artini (2017) yang menunjukkan penggunaan obat antipiretik pada pasien demam berdarah yaitu 98%. Hasil analisis yang dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai ($p = 0,683$) artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna pemberian obat parasetamol antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid.

Analisis nilai suhu tubuh bertujuan untuk melihat perbandingan suhu tubuh antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Pengukuran suhu tubuh dilakukan minimal setiap 8 jam/hari selama menjalani perawatan. Penderita DF dan DHF pada penelitian ini berobat ke rumah sakit setelah mengalami demam dirumah 2 - 3 hari sebelumnya sehingga pengukuran suhu di rumah sakit diasumsikan dimulai dari demam hari keempat. Analisis suhu tubuh menggunakan uji *unpaired t test* yang terdapat pada Tabel 2 menunjukkan perbandingan suhu tubuh antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Hasil uji menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rata-rata suhu yang bermakna secara statistik antara kelompok pasien yang menerima cairan kristaloid dibandingkan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Pada demam hari keempat menunjukkan nilai $p = 0,963$ dengan rata-rata suhu tubuh kelompok kristaloid $37,18^{\circ}\text{C}$ sedangkan rata-rata suhu cairan koloid yaitu $37,16^{\circ}\text{C}$. Pada demam hari kelima didapatkan nilai $p = 0,421$ dengan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan kristaloid $36,25^{\circ}\text{C}$ dan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan koloid yaitu $36,76^{\circ}\text{C}$. Demam hari keenam didapatkan nilai $p = 0,336$ dengan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan kristaloid $35,96^{\circ}\text{C}$ dan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan koloid yaitu $36,76^{\circ}\text{C}$. Demam hari ketujuh diketahui nilai $p = 0,226$ dengan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan kristaloid $36,79^{\circ}\text{C}$ sedangkan rata-rata suhu tubuh pada kelompok cairan koloid yaitu $36,65^{\circ}\text{C}$. Selanjutnya demam hari kedelapan didapatkan nilai $p = 0,085$ dengan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan kristaloid yaitu $37,05^{\circ}\text{C}$ dan rata-rata suhu tubuh kelompok cairan koloid yaitu $36,64^{\circ}\text{C}$.

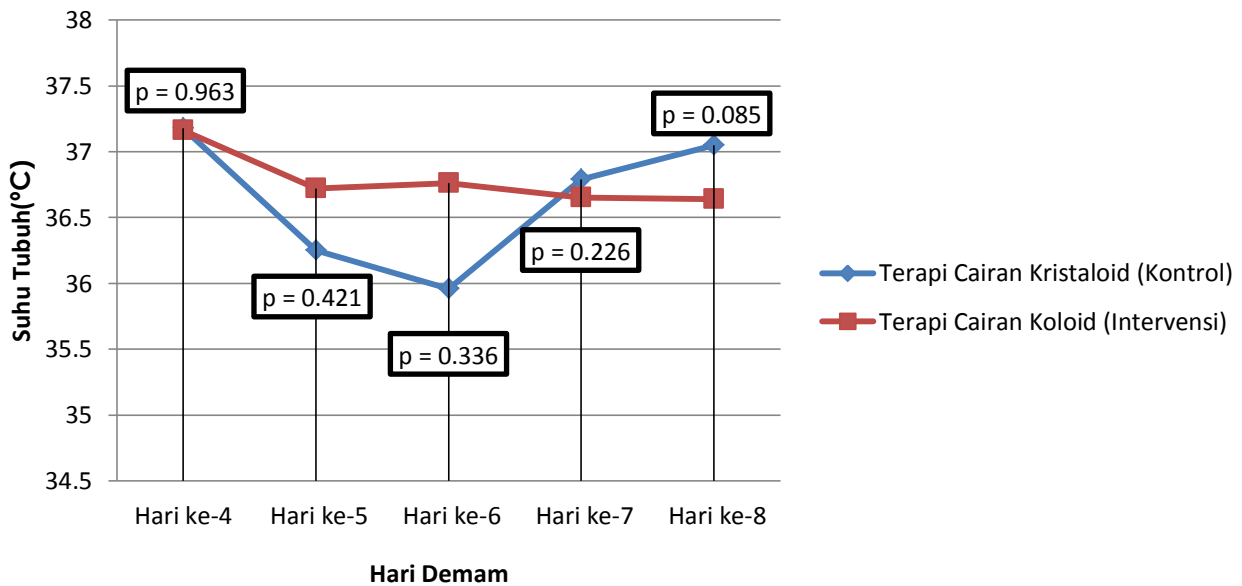
Tabel 2. Perbandingan demam (rata-rata suhu tubuh) antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid.

Hari Demam	Σ Suhu Tubuh		Nilai p
	Cairan Kristaloid (n = 24)	Cairan Koloid (n = 24)	
Demam hari ke-4			
Mean ± SD	37,18 ± 2,32	37,16 ± 0,54	0,963 ^a
Demam hari ke-5			
Mean ± SD	36,25 ± 3,00	36,76 ± 0,30	0,421 ^a
Demam hari ke-6			
Mean ± SD	35,96 ± 4,03	36,76 ± 0,36	0,336 ^a
Demam hari ke-7			
Mean ± SD	36,79 ± 0,48	36,65 ± 0,18	0,226 ^a
Demam hari ke-8			
Mean ± SD	37,05 ± 0,69	36,64 ± 0,15	0,085 ^a

^aindependent t test

Gambar 2 menunjukkan perubahan rerata suhu antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dibandingkan dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid selama pasien dirawat di rumah sakit. Lima hari pengambilan data suhu badan berdasarkan rerata lama rawat inap yaitu 4 hari untuk kelompok cairan kristaloid dan 5 hari untuk kelompok cairan koloid. Hasil rerata suhu tubuh selama 5 hari menunjukkan bahwa rerata suhu tubuh kelompok cairan koloid lebih stabil dibandingkan kelompok cairan kristaloid. Berdasarkan WHO (2012), demam

merupakan salah satu gejala awal pada fase demam yang berlangsung 2 - 7 hari. Suhu tubuh dapat mencapai 40°C dan dapat terjadi kejang demam. Akhir fase demam merupakan fase kritis pada DBD yang ditandai dengan penurunan suhu tubuh seakan sembuh pada hari ke-3, 4 dan 5. Selanjutnya yaitu fase pemulihan pada hari ke-6 hingga hari ke-10 ditandai dengan suhu tubuh kembali meningkat, akan terjadi reabsorpsi secara bertahap cairan kompartemen ekstravaskular dan perbaikan status hemodinamik. Pola demam pada penderita DBD memiliki ciri khas seperti “pelana kuda” yaitu terjadi demam tinggi pada awal fase demam kemudian mengalami penurunan cepat pada fase kritis dan kembali meningkat pada fase penyembuhan. Pada Gambar 2 menunjukkan grafik kelompok cairan koloid memiliki bentuk grafik yang lebih stabil dimana penurunan suhu tubuh terjadi hingga hari ke-8 dengan rata-rata suhu tubuh 36,64°C sedangkan kelompok cairan kristaloid terlihat mengalami penurunan suhu tubuh pada demam hari ke-6 namun meningkat kembali pada hari ke-8 dengan rata-rata suhu tubuh yaitu 37,05°C walaupun tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara rata-rata suhu tubuh kelompok cairan kristaloid dibandingkan cairan koloid selama hari perawatan di rumah sakit. Pranata & Artini (2017) menyatakan bahwa dengan menurunkan suhu tubuh, aktivitas dan kesiagaan anak membaik, perbaikan suasana hati (*mood*) dan nafsu makan juga semakin membaik.



Gambar 2. Grafik perbandingan demam (suhu tubuh) antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan kristaloid

Tatalaksana demam berdarah berdasarkan Departemen Kesehatan RI (2004) juga merekomendasikan pemberian obat antipiretik untuk menangani gejala demam yang timbul pada fase demam berdarah. Berdasarkan hasil penelitian (Tabel 2) diketahui responden penelitian yang mendapatkan obat antipiretik sebagai standar terapi di rumah sakit. Antipiretik yang digunakan yaitu parasetamol dengan rute pemberian intravena. Pasien yang mendapatkan antipiretik (parasetamol intravena) pada penelitian ini yaitu 41 pasien (85,4%) yang terdiri dari kelompok kristaloid sebanyak 21 pasien dan kelompok cairan koloid sebanyak 20 pasien sedangkan pasien penelitian yang tidak mendapatkan antipiretik yaitu 7 pasien (14,6%). Hasil penelitian ini sesuai dengan Pranata & Artini (2017) yang menunjukkan penggunaan obat antipiretik pada pasien demam berdarah yaitu 98%. Hasil analisis yang dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai ($p = 0,683$) artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna pemberian obat parasetamol antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid.

Analisis nilai trombosit bertujuan untuk melihat perbandingan nilai trombosit antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Analisis nilai trombosit dilakukan setiap 24 jam menggunakan uji *unpaired t test* yang terdapat pada Tabel 3. Berdasarkan pada Tabel 3, diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid pada demam hari ke lima (24 jam setelah pemberian terapi cairan) dan demam hari ke enam (48 jam setelah pemberian terapi cairan). Pada demam hari kelima (24 jam setelah pemberian terapi cairan) diketahui rerata trombosit kelompok cairan kristaloid yaitu 123,91/ μL dengan simpang baku 39,77 sedangkan rerata trombosit kelompok cairan koloid 151,20/ μL dengan simpang baku 37,88, hal ini menunjukkan hasil rerata trombosit antar kelompok memiliki perbedaan rerata yakni 27,29/ μL . Selanjutnya, analisa *t-test unpaired* menunjukkan nilai $p = 0,023$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan bermakna nilai trombosit antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dibandingkan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Pada demam hari keenam (48 jam setelah pemberian cairan) diketahui rerata trombosit kelompok cairan kristaloid yaitu 128,13/ μL dengan simpang baku 50,78 sedangkan rerata trombosit kelompok cairan koloid

yaitu 157,30/ μL dengan simpang baku 43,12, hal ini menunjukkan hasil rerata trombosit antar kelompok memiliki perbedaan rerata yaitu 29,17. Analisa *t-test unpaired* menunjukkan nilai $p = 0,047$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan bermakna nilai trombosit antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dibandingkan dengan kelompok pasien yang mendapatkan terapi cairan koloid.

Tabel 3. Perbandingan rata-rata nilai trombosit antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid

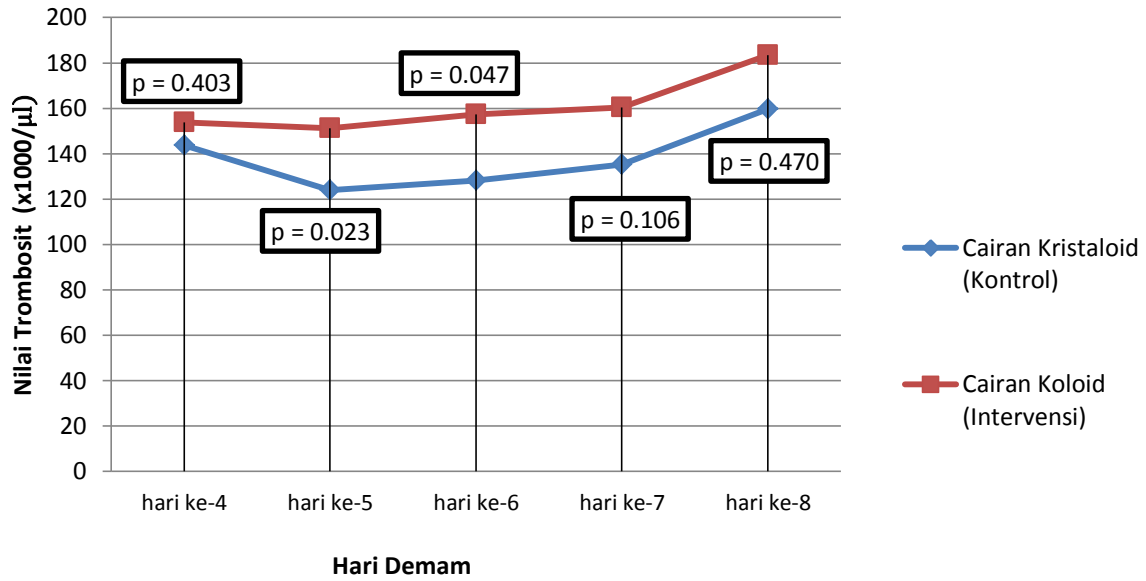
Hari Demam	Σ Nilai Trombosit		Nilai p
	Cairan Kristaloid (n = 24)	Cairan Koloid (n = 24)	
Demam hari ke-4			
Mean \pm SD	143,79 \pm 46,22	153,79 \pm 32,43	0,403 ^a
Demam hari ke-5			
Mean \pm SD	123,91 \pm 39,77	151,20 \pm 37,88	0,023 ^{a*}
Demam hari ke-6			
Mean \pm SD	128,13 \pm 50,78	157,30 \pm 43,12	0,047 ^{a*}
Demam hari ke-7			
Mean \pm SD	135,21 \pm 43,92	160,38 \pm 38,57	0,106 ^a
Demam hari ke-8			
Mean \pm SD	159,61 \pm 50,75	183,33 \pm 37,54	0,470 ^a

^a*independent t test*
**significant p value*

Gambar 3 menunjukkan perubahan rerata nilai trombosit antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dibandingkan pasien yang mendapatkan cairan koloid selama pasien dirawat. Kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid memiliki grafik perubahan trombosit yang lebih stabil dan memiliki nilai rata-rata trombosit lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid. Trombositopenia merupakan salah satu kriteria sederhana oleh WHO sebagai diagnosis klinis penyakit DBD. Nilai trombosit normal pada anak adalah 150.000 - 400.000/ μL (Chiocca, 2011). Trombositopenia mulai tampak beberapa hari setelah demam dan mencapai titik terendah pada fase syok. Yakub dkk. (2014) menyatakan trombosit akan berangsur naik ketika pasien sudah melewati fase kritis yaitu menuju fase pemulihan sekitar hari ketujuh atau kesepuluh dimana akan terjadi reabsorpsi secara bertahap cairan kompartemen ekstravaskular dalam 48 - 72 jam. Pasien yang terlibat pada penelitian ini datang ke rumah sakit dengan rata-rata telah mengalami demam 3 hari sebelumnya sehingga

pengambilan data dilakukan pada masa kritis (3 - 6 hari demam). Berdasarkan grafik terlihat 24 jam setelah pemberian terapi cairan, kelompok cairan kristaloid mengalami penurunan nilai trombosit yaitu dengan rata-rata 123,91/ μ L dan kelompok cairan koloid memiliki rata-rata 151,20/ μ L ($p = 0,023$). Pada 48 jam setelah pemberian cairan terlihat kelompok cairan kristaloid mengalami peningkatan nilai trombosit dengan rata-rata 128,13/ μ L dan kelompok koloid dengan rata-rata 157,30/ μ L ($p = 0,047$) sehingga dapat

dikatakan bahwa kelompok cairan koloid dapat mempertahankan nilai trombosit lebih baik dibandingkan kelompok cairan kristaloid pada pasien DF dan DHF derajat 1 walaupun penggunaan cairan koloid berdasarkan WHO direkomendasikan pada pasien derajat III dan IV yang telah mengalami syok. Cairan koloid memiliki berat molekul yang lebih besar dibandingkan kristaloid sehingga berada lebih lama di intravaskular dan dapat mencegah syok.



Gambar 3. Grafik perbandingan nilai trombosit antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid

Berdasarkan Depkes RI (2004), efek volume gelatin dapat menetap sekitar 2 - 3 jam dan tidak mengganggu mekanisme pembekuan darah sehingga keunggulan ini menjadi dasar pemilihan cairan. Analisis nilai hematokrit bertujuan untuk melihat perbandingan nilai hematokrit antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Analisis kadar hematokrit dilakukan setiap 24 jam menggunakan uji *unpaired t test* yang terdapat pada Tabel 4. Berdasarkan Tabel 4 diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) rerata nilai hematokrit antara kedua kelompok pada demam hari ke tujuh (72 jam setelah pemberian cairan) ($p = 0,036$) dengan rerata nilai hematokrit kelompok cairan kristaloid yaitu 37,46% sedangkan rerata kelompok cairan koloid yaitu 34,82%.

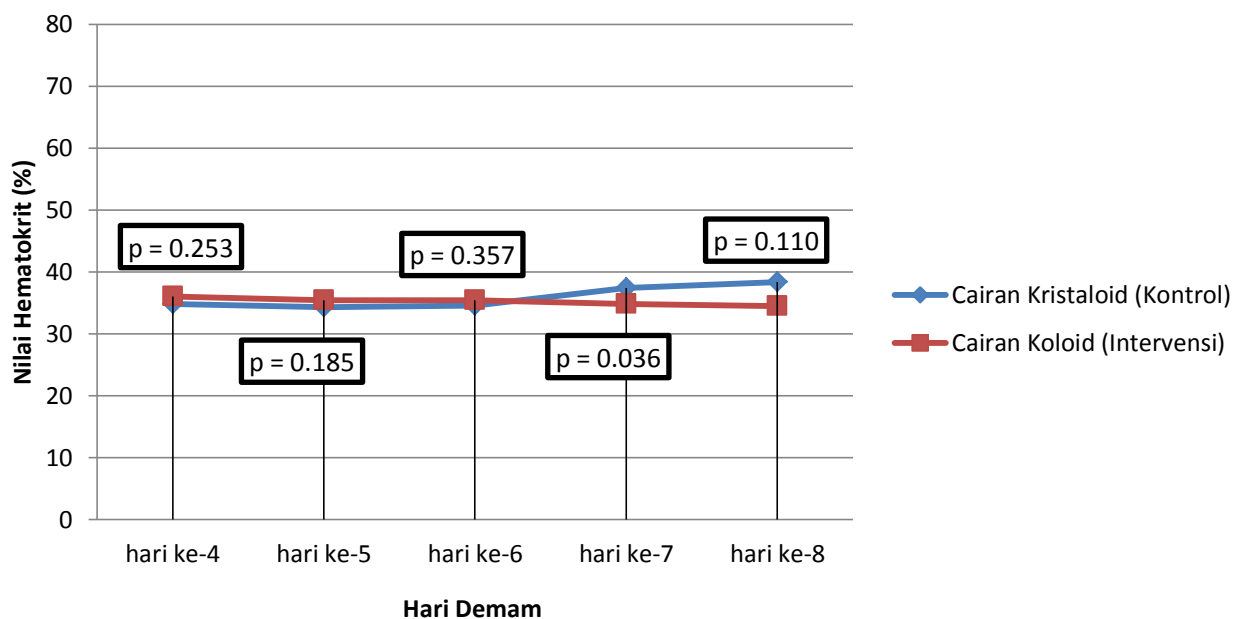
Tabel 4. Perbandingan nilai hematokrit antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid

Hari Demam	Σ Nilai Hematokrit		Nilai p
	Cairan kristaloid (n = 24)	Cairan Koloid (n = 24)	
Demam hari ke-4			
Mean ± SD	34,87 ± 3,88	36,01 ± 2,83	0,253 ^a
Demam hari ke-5			
Mean ± SD	34,29 ± 3,45	35,44 ± 2,35	0,185 ^a
Demam hari ke-6			
Mean ± SD	34,56 ± 3,56	35,56 ± 3,56	0,357 ^a
Demam hari ke-7			
Mean ± SD	37,46 ± 2,50	34,82 ± 1,86	0,036 [*]
Demam hari ke-8			
Mean ± SD	38,33 ± 1,25	34,50 ± 0,86	0,110 ^a

^a*independent t test*
^{*}*significant p value*

Gambar 4 menunjukkan perubahan nilai hematokrit antara kelompok cairan kristaloid dibandingkan kelompok cairan koloid. Pada grafik terlihat perbedaan rerata nilai hematokrit yang bermakna yaitu 72 jam setelah pemberian terapi cairan dengan nilai $p = 0,036$ ($p < 0,05$). Berdasarkan WHO (2012), pada fase kritis (hari ketiga hingga keenam) nilai hematokrit akan meningkat (hemokonsentrasi) dikarenakan oleh penurunan kadar plasma darah akibat kebocoran vaskular. Peningkatan hematokrit, misalnya 10% sampai 15% di atas *baseline*, adalah bukti paling awal. Jika pasien dapat bertahan pada 24 - 48 jam pada fase kritisnya, maka selanjutnya akan terjadi reabsorpsi cairan ekstrasvaskular selama 48 - 72 jam berikutnya (fase pemulihan). Peningkatan nilai hematokrit merupakan manifestasi hemokonsentrasi yang terjadi akibat kebocoran plasma ke ruang ekstrasvaskular disertai efusi cairan melalui kapiler yang rusak sehingga terjadi kebocoran plasma dan menyebabkan terjadinya syok hipovolemik serta kegagalan sirkulasi (Rena, 2009). Pada keadaan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran plasma maka pemberian cairan koloid dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya syok karena cairan koloid memiliki berat molekul yang lebih besar sehingga akan berada lebih lama di intravaskular (Chaerulfalah, 2000). Pada penelitian ini diketahui terdapat perbedaan yang bermakna pada demam hari ketujuh (72 jam setelah pemberian cairan) nilai rerata hematokrit

($p = 0,036$) antara kelompok cairan kristaloid dibandingkan dengan kelompok cairan koloid sesuai dengan Hung (2012) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa pasien anak DBD yang menerima gelatin secara signifikan memiliki fase pemulihan yang lebih singkat dibandingkan dengan pasien anak yang menerima ringer laktat ($p = 0,017$). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Suciawan (2000) menunjukkan pemberian terapi cairan kombinasi yaitu cairan kristaloid dan koloid secara dini terbukti mencegah syok dalam 24 jam pertama dibandingkan penderita yang hanya diberikan cairan kristaloid (tanpa cairan koloid). Perbaikan keadaan umum dapat terlihat dengan adanya peningkatan nafsu makan, gejala-gejala abdomen yang berkurang, status hemodinamik yang stabil dan adanya diuresis. Pada penelitian ini juga diketahui nilai rata-rata hematokrit pada kelompok cairan kristaloid adalah 34,61% sedangkan nilai rata-rata hematokrit pada kelompok cairan koloid yaitu 36,52% sehingga rata-rata hematokrit pada penelitian ini masih dalam kategori normal pada anak yaitu 34 - 45% (Chiocca, 2011). Hal ini sesuai dengan penelitian Rasyada dkk. (2014) bahwa nilai hematokrit pada pasien DBD normal bahkan rendah dan didiagnosis DBD. Penelitian Erlinda dkk. (2015) juga menunjukkan persentase terbanyak DBD memiliki nilai hematokrit normal yaitu sebanyak 83,7%.



Gambar 4. Grafik perbandingan nilai hematokrit antara kelompok cairan kristaloid dan kelompok cairan koloid

Analisis lama rawat inap bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan lama rawat inap pasien atau *length of stay* (LOS) antara kelompok pasien yang

mendapatkan cairan kristaloid dengan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid. Parameter yang diukur dengan menggunakan hitungan hari selama

pasien mendapatkan perawatan di rumah sakit. Analisis lama perawatan menggunakan analisis distribusi frekuensi dan uji *unpaired t test*. Tabel 5 menunjukkan lama rawat inap pasien selama perawatan di rumah sakit. Lama rawat inap dalam penelitian ini antara 3 sampai 8 hari, hasil yang didapatkan lama rawat inap paling singkat yaitu 3 hari sedangkan paling lama yaitu 8 hari, hal ini sesuai dengan penelitian Soegianto (2002) yang menemukan lama rawat inap pasien DBD anak berkisar 3 - 7 hari dan rata-rata durasi 4 hari).

Kelompok pasien yang mendapatkan terapi cairan kristaloid memiliki lama rawat inap antara 3 sampai 8 hari dengan jumlah pasien yang dirawat selama 3 hari adalah 3 pasien (12,5%), 4 hari sebanyak 6 pasien (25%), 5 hari sebanyak 6 pasien (25%), 6 hari sebanyak 7 pasien (4,2%), 7 hari dan 8 hari masing-masing 1 pasien (4,2%) sedangkan pada kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid memiliki lama rawat inap antara 3 sampai 5 hari dengan jumlah pasien yang dirawat selama 3 hari sebanyak 5 pasien (20,8%), 4 hari sebanyak 14 pasien (58,4%) dan 5 hari sebanyak 5 pasien (20,8%).

Tabel 5. Frekuensi lama rawat inap atau *length of stay* (LOS)

Lama Rawat Inap (hari)	Kelompok Cairan Kristaloid (n = 24)	Kelompok Cairan Koloid (n = 24)	Total (n = 48)
3	3 (12,5%)	5 (20,8%)	8 (16,7%)
4	6 (25,0%)	14 (58,4%)	20 (41,7%)
5	6 (25,0%)	5 (20,8%)	11 (22,9%)
6	7 (29,1%)	-	7 (14,6%)
7	1 (4,2%)	-	1 (2,1%)
8	1 (4,2%)	-	1 (2,1%)
Total	24 (100%)	24 (100%)	48 (100%)

Berdasarkan Tabel 6 diketahui perbandingan rata-rata *length of stay* (LOS) kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid yaitu 4 hari, lebih singkat dibandingkan kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid yaitu 5 hari. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mandriani (2009) menunjukkan lama rawat inap penderita adalah 4,62 hari dengan lama perawatan paling singkat 1 hari dan paling lama 9 hari. Nisa dkk. (2013) juga menyebutkan bahwa lama perawatan rata-rata penderita BDB anak di RS Roemani Semarang yaitu 4,26 hari (4 hari) dengan standar deviasi (SD) 1,504. Hasil analisa *t-test unpaired* pada Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan lama rawat inap yang bermakna secara statistik antara kelompok pasien yang mendapatkan cairan kristaloid

dibandingkan kelompok pasien yang mendapatkan cairan koloid dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$).

Tabel 6. Perbandingan rata-rata lama rawat inap atau *length of stay* (LOS)

Jenis Cairan	Mean ± SD	p value
Kristaloid (n = 24)	5,00 ± 1,286	0,002 ^{a*}
Koloid (n = 24)	4,00 ± 0,659	

^a*independent t test*
**significant p value*

Berdasarkan Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2004) beberapa kriteria memulangkan pasien demam berdarah yaitu keadaan umum dan hemodinamik baik, tidak demam dalam 24 jam, serta jumlah hematokrit dan trombosit dalam batas normal (stabil dalam 24 jam). Berdasarkan hasil penelitian pada kelompok cairan kristaloid dengan rata-rata *length of stay* 5 hari masih ada pasien yang mendapatkan perawatan dari hari ke-6 hingga hari ke-8 dengan kondisi suhu tubuh rata-rata pada hari ke-6 yaitu 36,7°C (n = 7 pasien), hari ke 7 dengan suhu 36,8°C (n = 1 pasien) dan hari ke 8 dengan suhu 36,4°C (n = 1). Berdasarkan trombosit diketahui masih ada pasien yang mendapatkan perawatan pada hari ke-6 dengan nilai rata-rata trombosit 150,50/μL (n = 4 pasien) dan hari ke 7 dengan nilai trombosit 130,00/μL (n = 1 pasien) sedangkan nilai hematokrit pada hari ke 6 yaitu 36,5% (n = 4 pasien) dan hari ke 7 yaitu 38% (n=1 pasien). Pada kelompok cairan koloid dengan rata-rata *length of stay* 4 hari tidak terdapat pasien yang masih mendapatkan perawatan pada hari ke-6 hingga hari ke-8. Penelitian oleh Nopianto (2012) menyebutkan bahwa nilai trombosit merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap lama rawat inap pada pasien demam berdarah.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara cairan kristaloid dengan koloid pada nilai trombosit jam ke-24 dan jam ke-48, nilai hematokrit jam ke-72 dan lama rawat sedangkan kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap suhu tubuh ($p > 0,05$).

UCAPAN TERIMAKASIH

Program studi Magister Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Bantu dan seluruh responden penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Akhmad, A. P. (2012). Evaluasi Penggunaan Obat pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD Dr.

- H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode Oktober 2012 - Februari 2015. *Skripsi*; Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Chiocca, E. M. (2011). *Advance Pediatric Assesment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Walkins.
- Departemen Kesehatan (Depkes) RI. (2004). *Tatalaksana Demam Berdarah Dengue di Indonesia*. Jakarta: Direktorat Jendral P2M Depkes RI.
- Depkes RI. (2011). *Profil Kesehatan Indonesia 2010 by Depkes RI*. http://www.depkes.go.id/downloads/profil_Kesehatan_Indonesia_2010.pdf. Accessed: 5 Agustus 2017.
- Dung, N. M., Day, N. P., Tam, D. T., Loan, H. T., Chau, H. T. & Minh, L. N. (1999). Fluid Replacement in Dengue Shock Syndrome: A Randomized, Double-Blind Comparison of Four Intravenous-Fluid Regimens. *Clinical Infectious Disease*; 29; 787-794.
- Erlinda, F., Sadiyah, A. & Maya, T. (2015). Hubungan Kadar Trombosit dan Hematokrit dengan Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue pada Pasien Dewasa. *Prosiding*; Penelitian Sivitas Akademika Universitas Islam Bandung, Bandung.
- Ginanjjar. (2008). *Demam Berdarah, a Survival Guide (Cet. 1)*. Yogyakarta: B. First (PT Benteng Pustaka).
- Hukom, A. O. E., Warouw, S. M., Memah, M. & Mongan, A. E. (2013). Hubungan Nilai Hematokrit dan Jumlah Nilai Trombosit pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Manado. Jurnal e-Biomedik*; 3; 738-742.
- Hung, N. T. (2012). Fluid Management for Dengue in Children. *Paediatrics and International Child Health*; 32; 39-41.
- IDAI. (2009). *Pedoman Pelayanan Medis*. Palembang: IDAI Press.
- Lubis, M. (2003). *Spectrum of DSS in Haji Adam Malik Hospital during 5 years: Research report from JKPKBPPK*. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan.
- Mandriani, E. (2009). *Karakteristik Penderita Demam Berdarah Dengue (DBD) yang Mengalami Dengue Shock Syndrome (DSS) Rawat Inap di RSU Dr. Pirngadi Medan Tahun 2008*. *Skripsi*; Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Muliansyah, T. B. (2015). *Analisa Pola Sebaran Demam Berdarah Dengue terhadap Penggunaan Lahan dengan Pendekatan Spasial di Kabupaten Banggai Provinsi Sulawesi Tengah Tahun 2011-2013*. *Journal of Information System for Public Health*; 1; 47-54.
- Nhan, N. T., Phuung, C. X. T., Kneen, R. & Wills, B. (2001). Acute Management of Dengue Shock Syndrome, A Randomized Double-Blind Comparison of A Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. *Clinical Infectious Disease*; 32; 204-211.
- Nisa, D. W., Notoatmojo, H. & Rohmani, A. (2013). *Karakteristik Demam Berdarah Dengue pada Anak di Rumah Sakit Roemani Semarang*. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*; 1; 93-97.
- Nopianto, H. (2012). *Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Lama Rawat Inap pada Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUP Dr. Kariadi Semarang*. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*; 1; 20-25.
- Prasetyo, V. P, Azis, A. L. & Soegijanto, S. (2009). *Comparison of the Efficacy and Safety of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Ringer's Lactate in Children with Grade III Dengue Hemorrhagic Fever*. *Paediatrica Indonesia*; 49; 97-103.
- Rasyada, A., Ellyza, N. & Zulkarnain, E. (2014). *Hubungan Nilai Hematokrit terhadap Jumlah Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue*. *Jurnal Kesehatan Anak*; 3; 343-347.
- Soegianto, S. (2002). *Penatalaksanaan Demam Berdarah Dengue pada Anak: Lab Ilmu Kesehatan Anak-FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo*. Surabaya: Tropical Disease Center.
- Suciawan, N. (2000). *Tatalaksana Terapi Cairan Penderita Demam Berdarah Dengue*. *Tesis*; Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- World Health Organization (WHO). (1997). *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, and Control*. 2nd ed. Geneva: WHO.
- World Health Organization (WHO). (2012). *Demam Berdarah Dengue: Diagnosis, Pengobatan, Pencegahan dan Pengendalian Ed. 2*. Jakarta: EGC.
- Yakub, R., Kemas, H., Hasrul, P. & Agustria, H. (2014). *Pola Jumlah Trombosit Pasien Rawat Inap BDB RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan Hasil Uji Serologi Positif yang Diperiksa di Laboratorium GrahaSpesialis RSUP Dr. Mohammad Hoesin*. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*; 2; 104-110.

Pengaruh Suhu dan Jumlah Penyeduhan terhadap Kadar Kafein Terlarut dalam Produk Teh Hijau Kering dengan Metode KCKT

Febri Annuryanti^{1*}, Masruratos Zahroh², Djoko Agus Purwanto¹

¹Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

²Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

*Corresponding author: febriannuryanti@yahoo.com

Abstract

Background: Tea is one of the most consumed drinks in the world; which has benefits for human health. In addition to being beneficial for health, tea also containing caffeine which has an adverse effect on the body if excessively consumed. Excessive caffeine consumption can cause insomnia, anxiety, delirium, tachycardia, extrasistole, increased breathing, muscle tremors and diuresis. For these reasons, currently decaffeinated tea is preferred. **Objective:** This research aimed to determine the effect of temperature and brewing frequency on dissolved-caffeine concentration in dried green tea product samples. **Methods:** In this study, three different temperatures (50°C, 70°C, 100°C) were used. Dissolved-caffeine concentration was analyzed by HPLC method using C-18- μ bondapak column; methanol: water: acetic acid 2% v/v (30:65:5) as mobile phase with flow rate of 0.45 mL/min and detection was done at wavelength of 272 nm. The HPLC method was validated for selectivity, linearity, accuracy, precision, LOD and LOQ parameters. The results showed that all validation parameters met the requirements. **Results:** The result of the study revealed that the increasing of brewing temperature was related to the rose of dissolved-caffeine concentration in green tea samples, and the increasing of brewing frequency was related to decreasing of dissolved-caffeine content in green tea samples. The highest levels of caffeine was found in the first brewing at temperature of 100°C, while the lowest caffeine content was in the third brewing at temperature of 100°C. **Conclusion:** In conclusion, the levels of caffeine in the green tea was affected by temperature and frequency of brewing.

Keywords: green tea, caffeine, HPLC, brewing

Abstrak

Pendahuluan: Teh adalah salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi di dunia dan memiliki khasiat bagi kesehatan. Selain memiliki manfaat, teh juga mengandung kafein yang dapat memberikan efek samping apabila dikonsumsi secara berlebihan. Efek samping yang ditimbulkan diantaranya insomnia, ansietas, takikardia dan napas yang cepat. Oleh karena itu, saat ini diinginkan teh dengan kandungan kafein yang rendah. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek suhu dan jumlah penyeduhan terhadap konsentrasi kafein yang terlarut dari sampel kering teh hijau. **Metode:** Pada studi ini digunakan tiga macam suhu (50°C, 70°C, 100°C) dan tiga kali pengulangan penyeduhan. Kafein terlarut dianalisa dengan menggunakan kondisi KCKT sebagai berikut: kolom C-18- μ bondapak, fase gerak metanol : air : asam asetat 2% v/v (30:65:5) dengan laju alir 0,45 mL/menit. Deteksi dilakukan pada panjang gelombang 272 nm. Parameter validasi yang dilakukan meliputi selektifitas, linieritas, akurasi, presisi, LOD dan LOQ. Seluruh parameter validasi memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. **Hasil:** Kadar kafein tertinggi diperoleh pada penyeduhan pertama pada suhu 100°C dan kadar kafein terendah ditemukan pada penyeduhan ketiga pada suhu yang sama. **Kesimpulan:** Berdasarkan hasil analisis, dapat disimpulkan bahwa suhu dan jumlah penyeduhan dapat mempengaruhi kadar kafein terlarut pada teh hijau.

Kata kunci: teh hijau, kafein, HPLC, penyeduhan

PENDAHULUAN

Teh adalah minuman yang terbuat dari tanaman *Camellia sinensis* dan merupakan salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi di dunia. Teh mengandung katekin yang dipercaya dapat memberikan manfaat bagi kesehatan dan kecantikan (Syah, 2006). Selain bermanfaat bagi kesehatan, di dalam teh juga terdapat kafein yang dapat berakibat kurang baik bagi tubuh apabila dikonsumsi secara berlebihan (Fernandez-Caceres dkk., 2001). Kandungan kafein dalam teh hijau sebesar 3,4% b/b, dalam teh hitam, teh oolong dan teh putih masing-masing sebesar 3,5% b/b; 3,7% b/b dan 4,85% b/b (Syah, 2006).

Kafein memiliki efek farmakologis yang bermanfaat secara klinis, seperti menstimulasi susunan saraf pusat sehingga dapat mengurangi rasa kantuk dan menambah semangat, relaksasi otot polos terutama otot polos bronkus dan stimulasi otot jantung (Fulder, 2004). Akan tetapi, pada tubuh yang mempunyai masalah dengan keberadaan hormon metabolisme asam urat, maka kandungan kafein dalam tubuh akan memicu terbentuknya asam urat tinggi (Burnham, 2001). Efek kafein yang lain dapat meningkatkan denyut jantung dan berisiko terhadap penumpukan kolesterol, menyebabkan kecacatan pada anak yang dilahirkan (Hoeger dkk., 2002).

Meskipun kafein aman dikonsumsi, zat tersebut dapat menimbulkan reaksi yang tidak dikehendaki jika dikonsumsi secara berlebihan seperti insomnia, gelisah, delirium, takikardia, ekstrasistole, pernapasan meningkat, tremor otot dan diuresis. Oleh karena itu, saat ini lebih disukai teh tanpa kafein (Misra dkk., 2008).

Khasiat dan dampak berbahaya teh tergantung pada cara menyeduh teh. Semakin lama teh direndam, maka kafein dalam teh akan semakin terekstraksi dan terjadi oksidasi (Putri & Ulfin, 2015). Berdasarkan kebiasaan masyarakat di Indonesia yang menyeduh teh dengan air hangat atau dengan air panas baik yang berasal dari pemanas *dispenser* dengan suhu 70°C sampai suhu 80°C ataupun air yang mendidih dengan suhu 100°C, maka digunakan variabel suhu ekstraksi dengan pelarut air pada suhu 50, 70, dan 100°C. Pada beberapa masyarakat juga ditemukan teh yang digunakan berulang-ulang dalam sehari. Oleh sebab itu, peneliti ingin mengetahui kadar kafein terlarut dalam produk teh hijau yang diseduh secara berulang.

Untuk analisis kandungan kafein di dalam produk teh hijau digunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dengan detektor PDA (*Photo Diode*

Array). Sampel dideteksi pada panjang gelombang 272 nm dan dipisahkan dengan menggunakan kolom C-18 μ bondapak dengan fase gerak air: metanol: asam asetat 2% = 65:30:5 (v/v/v). Sebelum dilakukan penetapan kadar kafein menggunakan metode KCKT, dilakukan validasi metode analisis yang akan digunakan. Validasi menjadi faktor penting untuk membuktikan bahwa hasil analisis dapat dipertanggung jawabkan. Beberapa parameter validasi yang diuji dalam penelitian ini meliputi linieritas, selektivitas, akurasi, presisi, LOD dan LOQ.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Produk teh hijau Kepala Djenggot® (PT. Gunung Subur Sejahtera, Solo-Indonesia), standar kafein (Merck, Germany), metanol pro KCKT (Merck, Germany), asam asetat glasial p.a (Merck, Germany), *aquabidestillata* (Ikapharmindo Putramas, Indonesia).

Alat

Shimadzu LC-20AD yang dilengkapi dengan detektor PDA SPD-M20A, degasser DGU-20A5R. Kolom μ -Bondapak C18 Waters (3,9 x 300 mm, 10 μ m), Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu HP 8452 *single beam*. Analisis dilakukan pada panjang gelombang 273 nm, suhu 30°C dan volume injeksi sebesar 100 μ L.

Metode

Penetapan kadar air

Penetapan kadar air dalam sampel dilakukan pada sampel teh hijau dengan metode gravimetri sesuai SNI 3945:2016 (Badan Standardisasi Nasional, 2016).

Optimasi kondisi KCKT

Panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan melakukan *scanning* terhadap larutan standar kafein menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang 210 - 300 nm dengan blanko metanol.

Komposisi dan kecepatan alir fase gerak

Optimasi fase gerak dilakukan dengan mengubah komposisi air - metanol - asam asetat 2%. Untuk kecepatan alir, dilakukan variasi kecepatan alir fase gerak dimulai dari 0,45 mL/menit; 0,8 mL/menit, dan 1 mL/menit.

Validasi metode

Selektivitas

Selektivitas diuji menggunakan 3 macam larutan, yaitu larutan standar kafein 80 ppm, larutan sampel teh hijau, dan larutan sampel teh hijau yang sudah ditambahkan larutan standar kafein 80 ppm. Larutan yang telah dibuat disaring dengan menggunakan

membran filter Whatman 0,22 µm dan kemudian diinjeksikan pada KCKT dengan metode terpilih. Pada resolusi (Rs) yang menyatakan keterpisahan dua senyawa atau puncak yang berdekatan dalam kromatogram. Dikatakan selektif jika nilai Rs ≥ 1,5 (Yuwono & Indrayanto, 2005).

Linieritas

Data linieritas diperoleh dengan membuat lima macam larutan standar kafein dengan rentang konsentrasi antara 80 - 120% dari konsentrasi sampel. Larutan standar kafein kemudian disaring dan disuntikkan pada KCKT. Linieritas diperoleh dengan menghitung persamaan garis regresi $y = ax + b$ dan harga r (koefisien korelasi).

Akurasi

Uji akurasi dilakukan dengan cara adisi standar. Sampel yang telah dipreparasi ditambah dengan larutan standar kafein hingga mencapai konsentrasi 80%, 100% dan 120%. Sampel uji akurasi kemudian disaring dan diinjeksikan ke dalam sistem KCKT terpilih. Data yang diperoleh diolah untuk memperoleh nilai % perolehan kembali.

Presisi

Larutan standar kafein diinjeksikan pada KCKT terpilih sebanyak 6 kali pengulangan kemudian dihitung nilai Koefisien Variasi (KV).

Limit deteksi (LOD) dan kuantitasi (LOQ)

Limit deteksi dan kuantifikasi diperoleh dengan menggunakan 5 konsentrasi terkecil larutan standar kafein yang masih memberikan respon ketika diinjeksikan pada kondisi KCKT terpilih. Nilai LOD dan LOQ dihitung berdasarkan data simpangan baku dan slope.

Penetapan kadar kafein dalam sampel

Sampel ditimbang sebanyak 4,0 g dan diseduh dengan 80,0 mL air suling (suhu 50, 70, dan 100°C) sambil diaduk sesekali, kemudian didiamkan selama 30 menit. Sampel kemudian disaring dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL dan ditambahkan air suling hingga tepat tanda dan dikocok hingga homogen. Larutan sampel diambil sebanyak 5,0 mL kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 mL dan ditambahkan metanol sampai tepat tanda dan di homogenkan. Sampel selanjutnya disaring dan diinjeksikan pada kondisi KCKT terpilih. Tahap ini dilakukan *triplo*. Penyeduhan dilanjutkan pada residu

profil kromatogram di dapatkan data waktu retensi (tR) yang digunakan untuk menghitung selektivitas (α) dan pertama dan kedua. Dari kromatogram yang didapat, diamati area yang diperoleh, kemudian dimasukkan dalam persamaan regresi kafein, sehingga diperoleh kadar kafein dalam sampel produk teh hijau Kepala Djenggot PT. Gunung Subur Sejahtera, Solo Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penetapan kadar air

Berdasarkan SNI (Badan Standarisasi Nasional, 2016), persyaratan kadar air dalam produk teh hijau adalah ≤ 8%. Berdasarkan uji penetapan kadar air, diperoleh kadar air pada sampel teh hijau sebesar 7,35% (Tabel 1), sehingga dapat dinyatakan bahwa kadar air dalam sampel teh hijau telah memenuhi persyaratan.

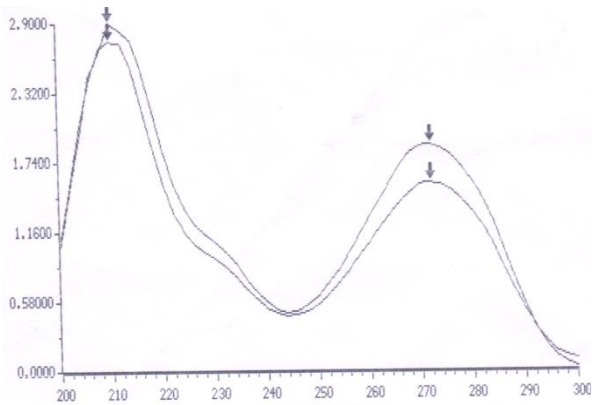
Tabel 1. Hasil penetapan kadar air pada sampel teh hijau

Keterangan	Replikasi ke – (gram)		
	1	2	3
Berat Sampel	5,0023	5,0067	5,0114
Berat Cawan:			
1 jam (w ₀)	20,3325	20,6595	20,6754
Berat Cawan + sampel (gram)			
Sebelum Pemanasan (w ₁)	25,3335	25, 661	25,6830
3 jam pertama	24,9916	25,3144	25,3587
1 jam berikutnya	24,9657	25, 2928	25,3148
1 jam berikutnya (w ₂)	24,9652	25, 2928	25,3148
Berat Sampel Kering	4,6339	4,6381	4,6429
% Kadar air	7,36 %	7,36 %	7,35 %
Rerata % kadar air	7,35 % ± 0,01		

Optimasi kondisi KCKT

Panjang gelombang maksimum

Pengukuran panjang gelombang maksimum dilakukan menggunakan larutan standar kafein konsentrasi 40 dan 50 ppm. Berdasarkan pengamatan absorban larutan standar kafein (Gambar 1), dipilih panjang gelombang 272 nm untuk analisis kadar kafein dalam produk teh hijau.



Gambar 1. Penentuan panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang 272 nm dipilih untuk analisis kafein terlarut dalam teh hijau.

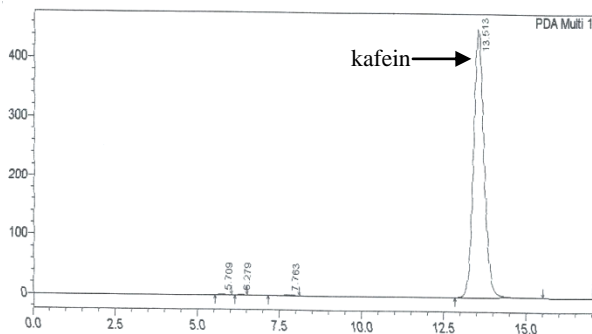
Komposisi dan Kecepatan Alir Fase Gerak

Hasil optimasi komposisi dan kecepatan fase gerak, menunjukkan bahwa metanol : air : asam asetat 2% dengan komposisi 30:65:5 dan laju alir 0,45 mL/menit mampu memberikan selektifitas yang baik dengan harga $R_s \geq 1,5$.

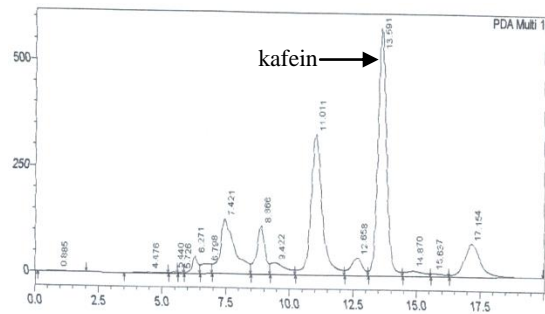
Validasi metode

Selektifitas

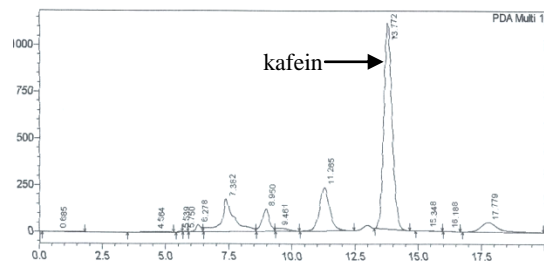
Hasil uji selektifitas menunjukkan bahwa kafein dalam sampel teh hijau dapat terpisah sempurna dengan senyawa lain yang terkandung dalam teh dengan nilai R_s yang diperoleh lebih dari 1,5. Kromatogram larutan standar kafein, larutan sampel teh hijau, serta larutan sampel teh hijau yang diadisi oleh standar kafein ditunjukkan pada Gambar 2 - 4.



Gambar 2. Kromatogram larutan standar kafein menunjukkan waktu retensi (Rt) 13,513 menit



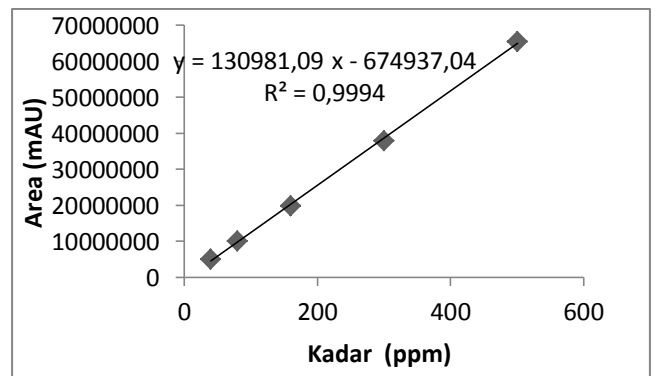
Gambar 3. Kromatogram sampel teh hijau yang mengandung kafein. Puncak kafein muncul pada menit ke 13,491.



Gambar 4. Kromatogram sampel teh hijau yang telah diadisi dengan larutan standar kafein. Puncak kafein muncul pada menit ke 13,772

Linieritas

Dari hasil uji linieritas diperoleh persamaan regresi $y = 130981,09x - 674937,04$ dengan nilai koefisien korelasi ($r = 0,9994$ ($n = 5$)) dan nilai $V_{xo} = 2,48\%$. Hal ini menunjukkan adanya hubungan linier antara konsentrasi larutan standar kafein dengan area yang diperoleh karena berdasarkan literatur persyaratan nilai koefisien korelasi ($r = 0,999$) dan nilai $V_{xo} \leq 5\%$ (Yuwono & Indrayanto, 2005). Kurva baku persamaan regresi dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Persamaan regresi larutan standard kafein

Akurasi

Dari hasil perhitungan uji akurasi (Tabel 2) diperoleh persen perolehan kembali sebesar $104,48 \pm 1,94\%$ dengan KV sebesar 1,86%. Nilai persen perolehan kembali dan KV yang diperoleh telah memenuhi persyaratan yaitu persen perolehan kembali sebesar 80 - 120% dan $KV \leq 2\%$ (Yuwono & Indrayanto, 2005).

Tabel 2. Persen Perolehan Kembali Kafein

Kons. (%)	Kadar diberikan (ppm)	Kadar diperoleh (ppm)	Persen perolehan kembali (%)
80	1	162,36	105,98
	2	153,19	106,93
	3	163,67	106,84
100	1	195,86	102,14
	2	191,75	103,87
	3	199,23	103,90
120	1	218,65	101,30
	2	215,85	104,73
	3	225,83	104,62
Rata-rata \pm SD			104,48% \pm 1,94
%KV			1,86%

Presisi

Presisi dihitung berdasarkan area kromatogram hasil penyuntikan larutan standar kafein. Dari data yang diperoleh didapatkan nilai KV sebesar 0,35%. Nilai tersebut memenuhi persyaratan nilai $KV < 2\%$ untuk sampel dengan $n \geq 6$ (Yuwono & Indrayanto, 2005), sehingga dapat dikatakan presisi *intraday* memenuhi parameter validasi.

Limit deteksi (LOD) dan kuantitasi (LOQ)

Limit deteksi dihitung dengan menggunakan rumus $3 \times \text{standar deviasi (SD)}/\text{slope}$, sedangkan limit kuantitasi adalah $3,3 \times \text{LOD}$. Dari hasil perhitungan (Tabel 3) didapatkan nilai LOD sebesar 0,24 ppm dan LOQ sebesar 0,73 ppm.

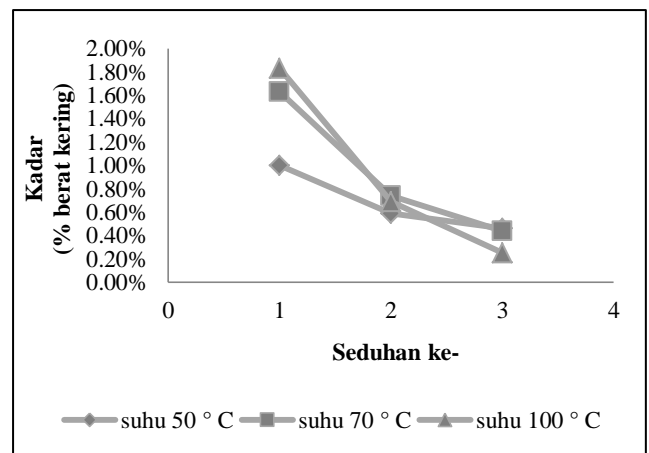
Tabel 3. Data linieritas untuk perhitungan limit deteksi (LOD) dan limit kuantifikasi (LOQ)

x (ppm)	y (mAU)
1,012	135341
3,036	349109
4,048	474439
5,06	595899
6,072	698153
SD	8288,43
$y = 112679x + 17270$	
$r = 0,9989$	
LOD (ppm)	0,24 ppm
LOQ (ppm)	0,73 ppm

Penetapan kadar kafein dalam sampel

Pengaruh suhu penyeduhan terhadap kadar kafein

Hasil pengujian pengaruh suhu dan penyeduhan berulang terhadap kadar kafein ditampilkan pada Gambar 6 dan Tabel 4. Berdasarkan data pada Tabel 4, dapat dibuktikan bahwa peningkatan suhu penyeduhan sebanding dengan jumlah kafein yang terlarut dalam sampel sedangkan semakin meningkatnya frekuensi penyeduhan kadar kafein terlarut semakin kecil.



Gambar 6. Hasil pengujian pengaruh suhu dan penyeduhan berulang terhadap kadar kafein

Tabel 4. Hasil pengujian pengaruh suhu dan penyeduhan berulang terhadap kadar kafein

Suhu	Seduhan ke-	Kadar kafein terlarut (% b/b)
50°C	1	1,00
	2	0,59
	3	0,46
70°C	1	1,63
	2	0,74
	3	0,44
100°C	1	1,83
	2	0,69
	3	0,25

^{*)} pada masing-masing penyeduhan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis menggunakan metode KCKT terpilih, dapat dilihat bahwa kadar kafein di dalam teh hijau dipengaruhi oleh kondisi penyeduhan, yaitu suhu dan jumlah penyeduhan.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Standarisasi Nasional. (2016). Standar Nasional Indonesia 3945. Jakarta: Badan Standar Nasional.
 Burnham, T. A. (2001). Drug Fact and Comparison. St Louis: A Wolters Kluwers Company.
 Fernandez-Caceres, P. M. J., Martin, M. P. & Gonzalez, A. G. (2001). Differentiation of Tea

(*Camellia inensis*) Varieties and Their Geographical Origin According to Their Metal Content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; 49; 4775- 4779.
 Fulder, S. (2004). Khasiat Teh Hijau Terjemahan. Jakarta: PT. Prestasi Pustakarya.
 Hoeger, W. W. K., Turner, L. W. & Hafen, B. Q. (2002). Wellness: Guidelines for a Healthy Lifestyle (3rd Ed). Belmont: Wadsworth Group.
 Misra, H. D., Mehta, B. K., Mehta, M. & Soni, D. C. J. (2008). Study of Extraction and HPTLC – UV Method for Estimation of Caffeine in Marketed Tea (*Camellia Sinensis*) Granules. *International Journal of Green Pharmacy*; 3; 47-51.
 Putri, D. D. & Ulfin, I. (2015). Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi terhadap Kadar Kafein dalam Teh Hitam. *Jurnal Sains dan Seni ITS*; 4; 2337-3520.
 Syah, A. N. A. (2006). Taklukkan Penyakit dengan Teh Hijau. Jakarta: Agromedia Pustaka.
 Yuwono, M. & Indrayanto G. (2005). Validation of Chromatographic Methods of Analysis. *Profile of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*; 32; 243-259.

Gambaran *Drug Related Problems* (DRP's) pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Hemoragik dan Stroke Non Hemoragik di RSUD Dr M Yunus Bengkulu

Dian Handayani*, Dwi Dominica

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Bengkulu, Bengkulu

*Corresponding author: dhandayani@unib.ac.id

Abstract

Background: Stroke is a cerebrovascular disease that is a major cause of death occurs in Indonesia. The number of stroke sufferers around the world under 45 years continues to increase. The presence of comorbidities and various risk factors for patients will be more likely to consume more than two types of drugs and to get the risk of drug related problems (DRPs). **Objective:** This study aimed to identify the type of incidences of DRP's in stroke patients who are undergoing treatment at a neurosurgery clinic at Dr. M Yunus Bengkulu Public Hospital. **Methods:** This study was conducted with a cross sectional and prospective method for neuropathic outpatients for 2 months. Subjects who met the inclusion criteria for all 89 patients. Exclusion criteria were patients who did not agree for research and were deaf. Data collection was done by conducting interviews and filling out the quality of life questionnaire using the Short Form 36 (SF-36). **Results:** Eighty nine stroke patients as many as 85 patients (95.5%) had a non-hemorrhagic stroke, the incidence of drug related problems (DRP) in stroke patients at outpatient polyclinic of Dr. M Yunus Bengkulu Hospital: 20 untreated cases (22.5%), unnecessary drugs as many as 3 cases (3.4%), drug side effects were 4 cases (4.5%), and the number of drugs that were not exact were 4 cases (4.5%). There is no relationship between factors and the number of drugs associated with drug related problems (DRP's), there is a relationship between the quality of life of stroke patients with drug related problems (DRP) in the physical domain. **Conclusion:** The most type of stroke common in hospital is non hemorrhagic many as 85 cases (95.5%). The incident of drug related problems (DRP's) in patients of stroke in hospital as many as 31 incidents. The type of drug related problems (DRP's) occurred such as indication without drug treatment as many as 20 patients (22.5%), drug without indication as many as 3 cases (3.4%), adverse drug reaction as many as 4 cases (4.5%), dan drug wrong as many as 4 cases (4.5%). There is no relationship between the risk factors age and number of drugs received and patients with incidents of drug related problems (DRP's). There is a relationship between the quality of life of stroke patients and drug related problems (DRP's) on domain physical condition.

Keywords: drug related problems, RSUD Dr M Yunus Hospital Bengkulu, stroke, SF-36

Abstrak

Pendahuluan: Stroke merupakan penyakit serebrovaskular yang menjadi penyebab utama kematian yang sering terjadi di Indonesia. Jumlah penderita stroke di seluruh dunia yang berusia dibawah 45 tahun terus meningkat. Adanya penyakit penyerta serta berbagai faktor resiko pasien stroke mengakibatkan pasien akan sering mengkonsumsi lebih dari dua macam obat dan dapat berisiko pada ketidakefektifan pengobatan dan memungkinkan terjadi *drug related problems* (DRPs). **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kejadian DRPs pada pasien stroke yang menjalani pengobatan di poli saraf RSUD Dr M Yunus Bengkulu. **Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional* secara prospektif pada pasien rawat jalan di poli saraf selama 2 bulan. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi sejumlah 89 pasien. Kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak bersedia terlibat hingga akhir penelitian dan tuli. Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan wawancara dan pengisian kuesioner kualitas hidup menggunakan Short Form 36 (SF-36). **Hasil:** Dari 89 pasien stroke sebanyak 85 pasien (95,5%) menderita stroke non hemoragik, kejadian *drug related problems* (DRP's) pada pasien stroke di poliklinik rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu meliputi: ada indikasi yang tidak diterapi sebanyak 20 kasus (22,5%), obat yang tidak diperlukan sebanyak 3 kasus (3,4%), efek samping obat sebanyak 4 kasus (4,5%), dan pemilihan obat yang tidak tepat sebanyak 4 kasus (4,5%). Tidak ada hubungan antara faktor risiko umur dan jumlah obat yang diterima pasien dengan kejadian *drug related problems*

(DRP's), ada hubungan antara kualitas hidup pasien stroke dengan *drug related problems* (DRP's) pada domain keadaan fisik. **Kesimpulan:** Jenis stroke yang paling banyak terjadi di RSUD Dr M Yunus Bengkulu adalah stroke non hemoragik sebanyak 85 pasien (95,5%). Kejadian *drug related problems* (DRP's) pada pasien stroke di poliklinik rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu terjadi sebesar 31 kasus. Jenis *drug related problems* (DRP's) yang terjadi meliputi ada indikasi yang tidak diterapi sebanyak 20 kasus (22,5%), ada obat yang tidak perlu sebanyak 3 kasus (3,4%), efek samping obat sebanyak 4 kasus (4,5%), dan pemilihan obat yang tidak tepat sebanyak 4 kasus (4,5%). Tidak ada hubungan antara faktor risiko umur dan jumlah obat yang diterima pasien dengan kejadian *drug related problems* (DRP's). Terdapat hubungan antara kualitas hidup pasien stroke dengan *drug related problems* (DRP's) pada domain keadaan fisik.

Kata kunci: *drug related problems*, RSUD Dr M Yunus Bengkulu, stroke, SF-36

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit serebrovaskular yang menjadi penyebab utama kematian di Indonesia. Jumlah penderita stroke di seluruh dunia yang berusia dibawah 45 tahun terus meningkat. Badan Kematian akibat stroke diprediksi akan meningkat seiring dengan kematian akibat penyakit jantung dan kanker. Stroke merupakan penyebab kematian tersering ketiga di Amerika dan merupakan penyebab utama disabilitas permanen (Yunaidi, 2010).

Stroke dibagi menjadi 2, yaitu stroke hemoragik dan stroke non hemoragik. Diperkirakan stroke non hemoragik (iskemik) mencapai 85% dari jumlah stroke yang terjadi. Tujuan utama penatalaksanaan pasien stroke meliputi tiga hal, yaitu mengurangi kerusakan neurologik lebih lanjut, menurunkan angka kematian dan ketidakmampuan gerak pasien (*immobility*) dan kerusakan neurologik serta mencegah serangan berulang (kambuh). Kebanyakan pasien stroke menerima obat polifarmasi karena sebagian besar pasien stroke mengalami komplikasi. Untuk mendapatkan *outcome* terapi yang baik pada pasien stroke yang menjalani pengobatan diperlukan kerjasama multidisiplin ilmu antara dokter, perawat, farmasis dan tenaga kesehatan lain, bahkan keluarga pasien (Fagan & Hess, 2005).

Drug related problems (DRP's) merupakan masalah kesehatan yang serius yang dapat terjadi pada semua tingkat umur, dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien serta menimbulkan dampak ekonomi yang cukup besar. Besdine dkk. (2003) melaporkan bahwa berdasarkan meta analisis dari 39 studi perspektif pada bulan April 1998, dalam satu tahun terdapat sekitar 2.216.000 pasien yang dirawat di rumah sakit akibat mengalami *Adverse Drug Reactions* (ADRs) yang serius dan 106.000 pasien meninggal karena masalah-masalah terkait obat. Dilihat dari segi ekonomi, DRPs merupakan permasalahan yang

memiliki dampak ekonomi sangat besar. Dampak ekonomi terkait DRPs yang terjadi pada semua umur baik di rumah sakit, rumah perawatan (*nursing home*), maupun komunitas, sementara biaya langsung terkait DRPs di rumah sakit dan rumah perawatan masing-masing sebesar \$4 milyar (Besdine dkk., 2003).

Penyakit stroke mempunyai dampak yang besar terhadap kualitas hidup pasien. Menurut *World Health Organization* (WHO), kualitas hidup adalah persepsi individu dimana posisi mereka dalam kehidupan mencakup konteks sistem budaya dan nilai dimana kehidupannya berkaitan dengan tujuan, harapan, standar, dan kekhawatiran. Untuk mengukur kualitas hidup pasien stroke digunakan kuesioner SF-36 yang sudah divalidasi dan ditranslasi dalam versi Indonesia yang digunakan sebagai *gold standart* untuk kuesioner EORTC (Perwitasari dkk., 2010) karena instrumen SF-36 dapat digunakan untuk menilai dan membandingkan kondisi kesehatan pasien pada berbagai macam penyakit baik penyakit umum maupun penyakit kronis, karena stroke merupakan salah satu penyakit kronis maka dapat digunakan kuesioner SF-36 untuk mengukur kualitas hidup pasien stroke.

Berdasarkan pertimbangan di atas penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran *drug related problems* (DRP's) pada penatalaksanaan pasien stroke di RSUD Dr M Yunus Bengkulu. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan bagi tenaga kesehatan untuk meningkatkan pelayanan kefarmasian terhadap pasien.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional yang didesain secara *cross sectional* dengan pengambilan data secara prospektif. Penelitian dilakukan di RSUD Dr M Yunus Bengkulu selama 2 bulan pada pasien stroke baik hemoragi dan stroke non hemoragik dengan kriteria inklusi: (1) Pasien rawat

jalan yang menjalani pengobatan di poli saraf RSUD Dr M Yunus Bengkulu, (2) Laki-laki dan perempuan, (3) Menderita stroke hemoragik atau stroke non hemoragik, (4) Geriatri (≥ 60 tahun) atau non geriatri (≤ 60 tahun), (5) Dengan atau tanpa komplikasi, (6) Pasien dalam keadaan sadar, (7) Bersedia menjadi responden. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tuli dna tidak bersedia terlibat menjadi responden hingga akhir penelitian.

Diawal penelitian diperlukan *ethical clearance* dari komite etik, identifikasi jumlah populasi pasien stroke yang menjalani pengobatan di poli saraf RSUD Dr M Yunus Bengkulu dan validasi kuesioner yang digunakan. Langkah-langkah yang dilakukan peneliti dalam menjalankan penelitian ini adalah sebagai berikut: (1) Memilih pasien terdiagnosa stroke yang termasuk dalam kriteria inklusi, (2) Rekrutmen pasien dengan cara mengisi dan menandatangani lembar *informed consent*, lembar pencatatan data, lembar penilaian kesehatan (data demografi pasien), (3) Mewawancarai pasien untuk konfirmasi riwayat medik yang tertulis dalam kuesioner, termasuk diminta melengkapi lembar kuesioner kepatuhan menggunakan kuesioner SF-36. Responden yang didapatkan pada penelitian ini sebesar 89 pasien. Hasil wawancara dengan kuesiner SF-36 dianalisis menggunakan program SPSS.

Untuk melihat gambaran *drug related problems* (DRP's) dilakukan analisis menggunakan uji chi square dan gambaran kualitas hidup pasien stroke menggunakan uji *independent t-Test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien yang mengikuti penelitian ini sebanyak 89 pasien. Usia pasien lebih didominasi oleh pasien yang berumur kurang dari 60 tahun sebanyak 64 pasien (71,9%) , sedangkan yang berusia lebih dari 60 tahun sebanyak 25 pasien (28,1%). Responden yang menderita stroke dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 59 pasien (66,3%) sedangkan perempuan sebanyak 30 pasien (33,7%). Responden yang memiliki tingkat pendidikan rendah (tidak sekolah, SD, SMP SMA) ada 64 responden (71,9%) sementara responden dengan pendidikan tinggi (D1, D3, S1, S2) sebanyak 25 pasien (28,1%). Pada kategori tingkat pekerjaan tinggi (swasta, wiraswasta, PNS) sebanyak 33 pasien (37,1%) dan responden dengan jenis pekerjaan rendah (tidak bekerja, buruh, pedagang) sebanyak 56 pasien (62,9%). Untuk jenis stroke didominasi oleh stroke non hemoragik sebanyak 85 pasien (95,5%) dan stroke hemoragik sebanyak 4 pasien (4,5%), seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data demografi pasien stroke rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu

Variabel	Kategori	N	%
Usia	< 60 tahun	64	71,9
	> 60 tahun	25	28,1
	Total	89	100
Jenis Kelamin	Laki-laki	59	66,3
	Perempuan	30	33,7
	Total	89	100
Pendidikan	Rendah (Tidak sekolah, SD, SMP, SMA)	64	71,9
	Tinggi (D1, D2, D3, S1, S2)	25	28,1
	Total	89	100
Pekerjaan	Rendah (Tidak bekerja, buruh, pedagang)	33	37,1
	Tinggi (PNS, swasta, wiraswasta)	56	62,9
	Total	89	100
Jenis Stroke	Stroke Non Hemoragik	85	95,5
	Stroke Hemoragik	4	4,5
	Total	89	100

Karakteristik responden juga dapat dilihat klinis pasien berdasarkan pengobatan yang diperoleh saat menjalani pengobatan. Pasca stroke yang dapat dijabarkan dalam Tabel 2 meliputi golongan obat seperti antihipertensi, anti platelet, dan neuroprotektor.

Golongan antihipertensi adalah amlodipin 5 mg sebanyak 52 pasien (58,4%), amlodipin 10 mg sebanyak 34 pasien (38,2%), golongan *beta blocker* seperti bisoprolol sebanyak 2 pasien (2,2%), dan tanpa antihipertensi sebanyak 1 pasien (1,1%) Penggunaan

obat stroke golongan antipaltelet yang paling banyak adalah aspilet sebanyak 37 pasien (41,6%) sedangkan yang mendapat clopidogrel sebanyak 35 pasien (39,3%), dan tanpa pemberian antiplatelet sebanyak 17 pasien (19,1%). Golongan neuroprotektor yang

digunakan adalah pirasetam sebanyak 48 pasien (53,9%), citicolin sebanyak 8 pasien (9,0%), kortikosteroid sebanyak 4 pasien (4,5%), *calcium channal blocker* sebanyak 15 pasien (16,9%) dan tanpa pemberian neuroprotektor sebanyak 14 pasien (15,7%).

Tabel 2. Karakteristik klinis pasien stroke rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu

Karakteristik Klinis	N	%
Jenis terapi obat Antihipertensi		
Amlodipin 5 mg	52	58,4
Amlodipin 10 mg	34	38,2
Bisoprolol	2	2,2
Tanpa Antihipertensi	1	1,1
Total	89	100
Antiplatelet		
Asetosal	37	41,6
Clopidogrel	35	39,3
Tanpa Antiplatelet	17	19,1
Total	89	100
Neuroprotektor		
Pirasetam	48	53,9
Citicolin	8	9,0
Kortikosteroid	4	4,5
CCB (<i>Calcium Channal Blocker</i>)	15	16,9
Tanpa Neuroprotektor	14	15,7
Total	89	100

Kejadian DRP pada pasien stroke di poliklinik rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu terjadi sebesar 31 kasus. Pasien yang tidak mengalami DRP

sebanyak 58 pasien. Kejadian DRP pada masing-masing jenis DRP akan dijelaskan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Persentase jenis kejadian DRP

Jenis DRP	N	%
Tidak terjadi DRP	58	65,2
Ada indikasi yang tidak diterapi	20	22,5
Ada obat yang tidak perlu	3	3,4
Efek samping	4	4,5
Pemilihan obat yang tidak tepat	4	4,5
Total	89	100

Kejadian DRP pada kategori ada indikasi yang tidak diterapi terjadi pada 20 pasien (65,2%). Penggunaan obat yang tidak diperlukan terdapat 3 kasus (3,4%), kejadian efek samping obat ada 4 kasus (4,5%), dan pemilihan obat yang tidak tepat sebanyak 4 kasus (4,5%).

Faktor risiko yang menjadi penyebab timbulnya *drug related problems* adalah faktor usia dan jumlah

obat yang diterima pasien. Pasien geriatri sebagai faktor risiko positif dan pasien non geriatri sebagai faktor risiko negatif. Jumlah obat yang diberikan > 3 macam dikategorikan sebagai faktor risiko positif dan jumlah obat yang diberikan ≤ 3 macam dikategorikan sebagai faktor risiko negatif. Penjelasan mengenai hubungan faktor resiko dengan kejadian DRP akan dijelaskan pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Hubungan faktor risiko dengan kejadian DRP

Usia	Kejadian DRP		p	OR	CI 95%
	Terjadi	Tidak Terjadi			
> 60 tahun	7	18	0,377	1,347	0,489 - 3,713
≤ 60 tahun	22	42			

Jumlah Obat	Kejadian DRP		p	OR	CI 95%
	Terjadi	Tidak Terjadi			
> 3	28	1	0,472	2,00	0,213 - 18,745
≤ 3	56	4			

Pada Tabel 5 ditampilkan jawaban pertanyaan pasien dari no 1 sampai no 36 pada SF-36 dikelompokkan menjadi domain kesehatan umum, fungsi fisik, keadaan fisik, keadaan emosional, fungsi sosial, nyeri tubuh, kesehatan mental, dan vitalitas. Domain-domain tersebut dianalisis secara deskriptif.

Rata-rata domain fungsi kuesioner SF-36 menunjukkan kedelapan domain fungsi SF-36 memiliki signifikansi $p > 0,05$ ini menunjukkan data terdistribusi normal dan berupa data parametrik, sehingga pada analisis statistik menggunakan *Independent T-test* dengan tingkat kepercayaan 95%.

Tabel 5. Rata-rata domain fungsi kuesioner SF-36

Domain Fungsi	Rata-rata ± SD	p
Kesehatan Umum (KU)	77,96 ± 5,84	0,001
Fungsi Fisik (FF)	79,96 ± 1,39	0,000
Keadaan Fisik (KF)	66,55 ± 1,51	0,004
Keadaan Emosional (KE)	53,55 ± 1,85	0,000
Fungsi Sosial (FS)	60,73 ± 1,77	0,000
Nyeri Tubuh (NT)	72,48 ± 2,16	0,000
Vitalitas (V)	73,37 ± 1,03	0,003
Kesehatan Mental (KM)	76,31 ± 1,38	0,053

*Data terdistribusi normal

Hasil penelitian (Tabel 6) menunjukkan bahwa kedelapan domain baik kesehatan umum, fungsi fisik, keadaan fisik, keadaan emosional, fungsi sosial, nyeri tubuh, vitalitas, dan keadaan mental memberikan hasil yang tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) terhadap *drug*

related problems (DRP's). Hal ini dapat disimpulkan bahwa *drug related problems* (DRP's) tidak berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien stroke yang menjalani pengobatan di poliklinik rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu.

Tabel 6. Hubungan kualitas hidup dengan DRP

Domain Fungsi	Drug Related Problems (DRP's)	Rata-rata \pm SD	p	Signifikansi
Kesehatan Umum (KU)	Terjadi DRP	76,84 \pm 5,84	0,208	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Fungsi Fisik (FF)	Terjadi DRP	74,38 \pm 17,34	0,229	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Keadaan Fisik (KF)	Terjadi DRP	61,20 \pm 16,85	0,019	Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Keadaan Emosional (KE)	Terjadi DRP	51,72 \pm 19,08	0,520	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Fungsi Sosial (FS)	Terjadi DRP	58,87 \pm 15,77	0,496	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Nyeri Tubuh (NT)	Terjadi DRP	75,56 \pm 18,42	0,354	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Vitalitas (V)	Terjadi DRP	72,93 \pm 8,07	0,782	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			
Kesehatan Mental (KM)	Terjadi DRP	73,51 \pm 12,34	0,188	Tidak Signifikan
	Tidak terjadi DRP			

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Rawat Jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu selama dua bulan. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 89 pasien. Berdasarkan karakteristik responden usia pasien yang menderita stroke di RSUD Dr M Yunus Bengkulu sebagian besar terjadi pada kelompok usia kurang dari 60 tahun yaitu sebesar 64 pasien (71,9%). Dan pada kelompok usia lebih dari 60 tahun sebesar 25 pasien (28,1%). Namun, lain halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahajeng (2007) bahwa sebagian besar penderita stroke berada pada kelompok usia lebih dari 60 tahun. Menurut Goldstein dkk. (2006) bahwa risiko terkena stroke meningkat dua kali lipat pada usia lebih dari 55 tahun. Penelitian WHO MONICA menunjukkan bahwa insidensi stroke bervariasi antara 48 - 240 per 100.000 per tahun pada usia 45 - 54 tahun. Sementara di Amerika Serikat menunjukkan angka 113,8 kasus stroke per 100.000 orang pertahun pada usia kurang dari 55 tahun.

Sebagian besar pasien yang menderita stroke adalah responden dengan jenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 59 pasien (66,3%). Sedangkan responden dengan jenis kelamin perempuan sebesar 30 pasien (33,7%). Berdasarkan faktor risiko, laki-laki lebih tinggi mendapat serangan stroke dibanding perempuan. Hal ini dapat disebabkan karena pola gaya hidup seperti merokok yang dapat terjadi penyumbatan di pembuluh darah. Selain itu, prevalensi merokok di Indonesia pada 2012 diketahui bahwa pria Indonesia yang digolongkan perokok aktif lebih besar dibandingkan perempuan (Indriani, 2014). Para riset di *University of California*, menemukan bahwa hormon

estrogen pada perempuan dapat menjaga pembuluh darah di otak tetap sehat dengan meningkatkan efisiensi mitokondria dalam pembuluh darah otak (Brizendine, 2006).

Jenis stroke yang terjadi adalah stroke non hemoragik 85 pasien (95,5%) dan stroke hemoragik 4 orang (4,5%). Pada beberapa negara di dunia, penderita stroke memiliki komposisi 70% stroke iskemik, 27% stroke hemoragik dan 3% stroke dengan sebab yang tidak diketahui. Jumlah stroke hemoragik di Cina berkisar 17,1 - 39,4%, di Jepang sampai 38,7% (Yuliana dkk., 2011).

Kejadian stroke iskemik lebih banyak terjadi dibandingkan stroke hemoragik. Penelitian Dinata dkk. (2013) menemukan bahwa empat faktor risiko tertinggi yang berkontribusi terhadap munculnya stroke iskemik diantaranya adalah usia lebih dari 50 tahun (45,83%) dan kolesterol total meningkat (45,83%) yang mempengaruhi penyempitan pada pembuluh darah, gula darah meningkat (47,89%) yang mempengaruhi viskositas darah yang semakin meningkat, dan hipertensi (43,76%) yang mempengaruhi tekanan perfusi otak. Faktor risiko ini berkontribusi terhadap penurunan suplai oksigen melalui aliran darah ke otak yang dapat menimbulkan stroke iskemik.

Berdasarkan karakteristik klinis pasien dalam penelitian ini paling banyak penggunaan obat stroke pada golongan antihipertensi adalah amlodipin 10 mg sebanyak 34 pasien (38,2%), amlodipin 5 mg sebanyak 52 pasien (58,4%), golongan *beta blocker* seperti bisoprolol sebanyak 2 pasien (2,2%), dan tanpa antihipertensi ada 1 pasien (1,1%). Penggunaan obat antihipertensi bertujuan untuk menurunkan tekanan darah pada pasien stroke setelah periode akut terlewati

(setelah 7 hari) (Chobanian dkk., 2004; Fagan & Hess, 2005). Target penurunan tekanan darah tersebut adalah 15 - 25% pada jam pertama dan tekanan darah sistolik 160/90 mmHg dalam 6 jam pertama. Pada stroke iskemik akut, hipertensi yang tidak dikelola dengan baik dapat berakibat meluasnya area infark, edema serebral serta transformasi perdarahan, sedangkan pada stroke hemoragik, hipertensi dapat mengakibatkan perdarahan ulang dan semakin meluasnya perdarahan. Penurunan tekanan darah pada stroke fase akut harus dilakukan dengan hati-hati. Penurunan tekanan darah yang terjadi dengan cepat dapat mengakibatkan kerusakan organ semakin parah dan memperburuk kondisi klinis neurologik pasien (Soenarta dkk, 2015).

Penggunaan obat golongan antiplatelet yang paling banyak adalah clopidogrel sebanyak 35 pasien (39,3%) sedangkan yang mendapat asetosal sebanyak 37 pasien (41,6%), dan tanpa pemberian antiplatelet sebanyak 17 pasien (19,1%). Clopidogrel merupakan tienopiridin dengan efek samping yang lebih rendah. Dosis lazim 75 mg/hari memiliki efikasi yang sama dengan aspirin 325 mg dengan perdarahan gastrointestinal yang lebih sedikit. Asetosal bekerja sebagai antiplatelet dengan menghambat secara irreversibel siklooksigenase dimana dapat mencegah konversi asam arakhidonat menjadi tromboxan A₂ yang merupakan vasokonstriktor kuat agregasi platelet. Dosis efektif aspirin sebagai antiplatelet masih diperdebatkan, terutama karena efeknya pada gastrointestinal, sehingga dosis rendah lebih baik.

Penggunaan obat stroke golongan neuroprotektor yang digunakan adalah pirasetam sebanyak 48 pasien (53,9%), citicolin sebanyak 8 pasien (9,0%), kortikosteroid sebanyak 4 pasien (4,5%), *calcium channal blocker* oral sebanyak 15 pasien (16,9%) dan tanpa pemberian neuroprotektor sebanyak 14 pasien (15,7%). Tujuan pemberian obat golongan neuroprotektor adalah sebagai perlindungan pada sistem saraf pusat yang mengalami infark. Pirasetam adalah derivat neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang mempunyai berbagai efek fisiologi. Pada level nueronal pirasetam memodulasi neurotransmitter pada daerah kolinergik. Pada level vaskular mengurangi adhesi eritrosit pada endotelium vaskular, menghalangi vasospasme, dan memfasilitasi mikrosirkulasi. Golongan kortikosteroid bertujuan untuk menurunkan edema pada otak sehingga meningkatkan aliran darah cerebral pada daerah yang mengalami iskemia. Golongan CCB berperan pada penetrasi ke susunan saraf pusat yang berguna untuk

memperkecil kerusakan neurologi yang berhubungan dengan keadaan iskemik (Lovell & Ernst, 2017).

Kejadian DRP pada pasien stroke di poliklinik rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu terjadi sebesar 31 kasus. Dalam penelitian ini pasien yang tidak mengalami DRP sebanyak 58 pasien. Sebanyak 20 pasien tidak mendapatkan terapi sesuai dengan kondisi klinis pasien. Pasien tidak mendapatkan obat antiplatelet baik asetosal maupun clopidogrel. Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri. Pemberian antiplatelet bermanfaat untuk mengurangi kekambuhan pada stroke non hemoragik akibat penyumbatan dan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Aktivasi dan agregasi trombosit memegang peranan penting dalam pembentukan trombus arteri yang menyebabkan stroke. Aterosklerosis adalah penyebab paling sering dari penyakit arteri koroner dan penyakit serebrovaskular. Pecahnya plak aterosklerosis dan pembentukan trombus memegang peranan penting dalam perkembangan sindrom stroke. Setelah plak pecah, trombosit memulai sebuah proses kompleks, terdiri dari adhesi, aktivasi, dan agregasi platelet. Hal ini menyebabkan antiagregasi sebagai terapi dalam stroke (Dinata dkk., 2013).

Pada kejadian ada obat yang tidak diperlukan terdapat 3 pasien yang mendapatkan obat yang tidak sesuai dengan kondisi klinis. Pasien mendapatkan NSAID, yaitu meloxicam dan tramadol. Berdasarkan hasil wawancara, pasien tidak mempunyai keluhan nyeri. Menurut kriteria *Beer's* NSAID tidak direkomendasikan untuk pasien geriatri karena berisiko perdarahan gastrointestinal, memperburuk edema, dan melukai ginjal pada stadium lanjut. Kejadian DRP selanjutnya yang terjadi pada kategori efek samping obat. Berdasarkan hasil penelitian terdapat 4 pasien yang mengalami efek samping obat. Efek samping obat terjadi pada penggunaan obat antiplatelet yaitu asetosal. Salah satu efek samping asetosal adalah rasa tidak enak diperut, mual dan perdarahan saluran cerna. Penggunaan bersama antasida atau reseptor antagonis H₂ bloker seperti ranitidin dapat mengurangi efek samping tersebut. Pada kategori pemilihan obat tidak tepat terjadi pada 4 pasien yang mendapat obat natrium diklofenak. Natrium diklofenak termasuk ke dalam golongan obat NSAIDs atau *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam mengatasi inflamasi dan nyeri (Lanza dkk., 2009). NSAIDs bekerja dengan cara

menghambat enzim *cyclooxygenase-1* dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga menurunkan produksi prostaglandin (PGE2) dan protasiklin (PGI2) yang merupakan mediator inflamasi sehingga mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi. Selain mengakibatkan vasokonstriksi, penghambatan produksi prostaglandin ini berefek pada meningkatnya retensi natrium (Lovell & Ernst, 2017). Berdasarkan mekanisme tersebut maka penggunaan NSAIDs ini dapat berakibat pada timbulnya beberapa komplikasi seperti hipertensi, edema, dan gangguan fungsi ginjal (Landefeld dkk., 2016; Lovell & Ernst, 2017).

Pada pasien hipertensi, tekanan darah akan meningkat $\geq 140/90$ mmHg secara persisten (Soenarta dkk., 2015). Namun NSAIDs dengan mekanismenya sebagai obat antiinflamasi juga berdampak pada peningkatan tekanan darah (Landefeld dkk., 2016; Lovell & Ernst, 2017). Sehingga akan menjadi suatu masalah ketika pasien dengan riwayat hipertensi mengkonsumsi NSAIDs.

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa faktor usia tidak berhubungan dengan kejadian DRP, yang ditunjukkan dengan nilai $p = 0,377$. Kategori usia geriatri tidak menunjukkan adanya peningkatan risiko kejadian DRP dibandingkan dengan pasien non geriatri. Faktor risiko selanjutnya adalah jumlah obat yang diterima pasien. Hasil menunjukkan jumlah obat yang diterima pasien tidak berhubungan dengan kejadian DRP ditunjukkan dengan nilai signifikansi 0,472. Pasien yang menerima obat lebih dari 3 macam tidak menunjukkan adanya peningkatan risiko kejadian DRP dibandingkan dengan pasien yang menerima obat kurang dari 3 macam.

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa keadaan fisik memberikan hasil yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) terhadap *drug related problems* (DRP's). Skor keadaan fisik yang rendah menggambarkan bahwa pasien masih mengalami keterbatasan dan kesulitan saat menjalani aktivitas fisik mereka (Kong & Yang, 2006). Setelah mengalami serangan stroke berulang, pasien memiliki kecenderungan untuk lebih mengalami ketidakmampuan dan kecacatan fisik dibandingkan dengan serangan stroke pertama (Coull & Rothwell, 2004; Samsa dkk., 1999; Samuelsson dkk., 1996). Adanya kecenderungan tersebut mengindikasikan pentingnya prognosis, rencana terapi, dan rehabilitasi yang tepat agar tidak menimbulkan masalah dalam pengobatan yang akhirnya memicu munculnya kejadian *drug related problems* (DRP) (Sien Ng dkk., 2007).

KESIMPULAN

Jenis stroke yang paling banyak terjadi di RSUD Dr M Yunus Bengkulu adalah stroke non hemoragik sebanyak 85 pasien (95,5%). Kejadian *drug related problems* (DRP's) pada pasien stroke di poliklinik rawat jalan RSUD Dr M Yunus Bengkulu terjadi sebesar 31 kasus. Jenis *drug related problems* (DRP's) yang terjadi meliputi ada indikasi yang tidak diterapi sebanyak 20 kasus (22,5%), ada obat yang tidak perlu sebanyak 3 kasus (3,4%), efek samping obat sebanyak 4 kasus (4,5%), dan pemilihan obat yang tidak tepat sebanyak 4 kasus (4,5%). Tidak ada hubungan antara faktor risiko umur dan jumlah obat yang diterima pasien dengan kejadian *drug related problems* (DRP's). Terdapat hubungan antara kualitas hidup pasien stroke dengan *drug related problems* (DRP's) pada domain keadaan fisik.

DAFTAR PUSTAKA

- Besdine, R. W., Beers, M. H., Bootman, J. L., Fulmer, T. T., Gerbino, P., Manasse, H. R. & Wykle, M. L. (2003). When Medicine Hurts Instead of Helps: Preventing Medication Problems in Older Persons by Aging Research. <http://www.agingresearch.org>. Accessed: 28 September 2014.
- Brizendine, L. (2006). *The Female Brain*. Jakarta: Ufuk Press.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L. Jr, Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T. Jr & Roccella, E. J. (2004). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *The Journal of the American Medical Association*; 289; 2560-2572.
- Coull A. J. & Rothwell P. M. (2004). Underestimation of Early Risk of Recurrent Stroke: Evidence of the Need for a Standard Definition. *Stroke*; 35; 1925-1929.
- Dinata, C. A., Safritra Y. & Sastri, S. (2013). Gambaran Faktor Risiko dan Tipe Stroke pada Pasien Rawat Inap di Bagian Penyakit dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan Periode 1 Januari - 31 Juni 2010. *Jurnal Kesehatan Andalas*; 2; 57-61.
- Fagan, S. C. & Hess, D. C. (2005). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, sixth edition. Columbus: The McGraw-Hill Companies.

- Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J., Appel, L. J., Brass, L. M., Bushnell, C. D., Culebras, A., DeGraba, T. J., Gorelick, P. B., Guyton, J. R., Hart, R. G. & Howard, G. (2006). Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology Affirms the Value of This Guideline. *Stroke*; 37; 1583-1633.
- Indriani, R. (2014). Jumlah Pria Perokok di Indonesia Kedua Tertinggi di Dunia by Ririn Indriani (Berita Satu). <http://www.beritasatu.com/kesehatan/159720-jumlah-pria-perokok-di-indonesia-kedua-tertinggi-di-dunia.html>. Accessed: 13 September 2018
- Kong, K. H. & Yang, S. Y. (2006). Health-related Quality of Life Among Chronic Stroke Survivors Attending a Rehabilitation Clinic. *Singapore Medical Journal*; 47; 213.
- Landefeld, K., Gonzales, H., & Sander, G. (2016). Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Case Reports*; 6; 1-3.
- Lanza, F., Chan, F., & Quigley, E. (2009). Guideline for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complication. *The American Journal of Gastroenterology*; 104; 728-738.
- Lovell, A. & Ernst, M. (2017). Drug Induces Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Current Hypertension Reports*, 19; 1-12.
- Perwitasari, D. A., Athobari, J., Dwiprahasto, I., Hakimi, M., Gelderblom, H., Putter, H., Nortier, J. W. R., Guchelaar, H. & Kaptein, A. A. (2010). Translation and Validation of EORTC QLQ-C 30 Into Indonesian Version for Cancer Patients in Indonesia. *Japanese Journal of Clinical Oncology*; 41; 519-529.
- Rahajeng, B. (2007). Drug Related Problems pada Penatalaksanaan Pasien Stroke Rawat Inap di RSAL Dr Ramelan Surabaya Periode 1 September - 31 Oktober 2006. *Tesis*; Sekolah Pascasarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Samsa, G. P., Bian J., Lipscomb, J., & Matchar, D. B. (1999). Epidemiology of Recurrent Strokes on 2-year Survival and Cost. *Stroke*; 30; 338-349.
- Samuelsson, M., Soderfeldt, B., Olsson, G. B. (1996). Functional Outcome in Patients with Lacunar Infraction. *Stroke*; 27; 842-846.
- Sien Ng, Y., Jung, H., Chiong, Y. & Lim P. A. (2007). Do Recurrent Stroke Patients Have Poorer Functional Outcomes Compared with First-Time Stroke Patients After Inpatient Rehabilitation. *Physical Medicine and Rehabilitation*; 88; 105.
- Soenarta, A., Erwinanto., Mumpuni A., Barack R., Lukito A., Hersunarti N., Pratikto R. (2015). Pedoman Tatalaksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskuler. Surabaya: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia.
- Yuliana, A., Arifin, H., Darwin, D. & Raveinal. (2011). Analisa Drug Related Problems pada Pasien Dislipidemia di Bangsal Rawat Inap dan Rawat Jalan Penyakit dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*; 16; 197-202.
- Yunaidi, Y. (2010). Intervensi pada Stroke Non Hemoragik. *Jurnal Kardiologi Indonesia*; 31; 153-155.

Mutu Produk Madu yang Dijual di Surabaya

Eka Aprillia Suhartini, Juniar Moechtar, Asri Darmawati*
Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

*Corresponding author: asri-d@ff.unair.ac.id

Abstract

Background: Honey is a natural viscous liquid with sweet taste produced by honey bees from the nectar flowers or other parts of plants. The marketed honey products must have a registration number from BPOM RI and fulfill the requirement parameters of quality as stated in the Indonesian National Standard (SNI) of 01-3545-2013. The honey registration numbers are beginning with codes of ML, MD, TR and P-IRT. The different codes indicate the manufacturer categories. **Objective:** The aim of this study was to know whether the quality of honey product of the different producer category fulfill the SNI 01-3545-2013 requirement. **Methods:** In this research, the four honey samples were compared their quality based on SNI quality parameters. Each sample products represent one code registration number category. The samples were randomly selected from several names of honey products with the same code registration category. The 13 SNI parameters included organoleptic, moisture content, ash content, water-insoluble solids content, acidity, diastase enzyme activity, hydroxymethyl-furfural (HMF) concentration, metal contaminants (Pb, Cd, Hg, As), limit of chloramphenicol concentration, microbial contaminant, and concentration of reducing sugars and sucrose. **Results:** This study resume were as follows the sample with MD and P-IRT codes fulfilled the test requirements except the HMF concentration that was out of the requirement value. The sample with ML code fulfilled all test requirements except value of the HMF and ash content. The sample of TR code fulfilled the requirements except the water content. **Conclusion:** All honey samples were fulfilled 12 of 13 quality parameter according to SNI 01-3545-2013.

Keywords: honey, honey products, Surabaya

Abstrak

Pendahuluan: Madu adalah cairan alami dengan konsistensi kental dan rasa manis yang dikumpulkan oleh lebah madu dari sari bunga atau bagian lain tumbuhan. Produk madu yang dipasarkan harus memiliki nomor registrasi yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) dan memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan oleh Standar Nasional Indonesia (SNI) 01-3545-2013. Nomor registrasi produk madu diawali dengan kode ML, MD, TR dan P-IRT. Perbedaan kode awal pada nomor registrasi menunjukkan katagori produsen pengolah produk madu. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah mengetahui mutu produk madu yang diregistrasi dengan katagori berbeda mengacu persyaratan SNI 01-3545-2013. **Metode:** Dalam penelitian ini mutu 4 sampel produk madu dibandingkan dengan acuan parameter SNI untuk madu. Setiap sampel produk madu mewakili satu kode awal nomor registrasi. Nama sampel tersebut dipilih secara acak dari beberapa nama produk madu dengan kode awal nomor registrasi yang sama. Parameter SNI yang diuji meliputi: organoleptis, kadar air, kadar abu, kandungan padatan tidak larut air, keasaman, kadar *-5-hydroxymethyl-furfuraldehyde* (HMF), aktivitas enzim diastase, cemaran logam (Pb, Cd, Hg, As), kadar batas kloramfenikol, cemaran mikrobiologi, kadar gula pereduksi dan sukrosa. **Hasil:** Resume hasil penelitian ini adalah: sampel dengan kode awal MD dan P-IRT memenuhi persyaratan parameter SNI, kecuali kadar HMF melebihi batas yang ditetapkan. Sampel dengan kode awal ML memenuhi persyaratan SNI kecuali kadar HMF dan kadar abu. Sampel dengan kode awal TR memenuhi persyaratan SNI kecuali kadar air. **Kesimpulan:** Semua sampel madu memenuhi 12 dari 13 persyaratan parameter mutu SNI-01-3545-2013.

Kata kunci: madu, produk madu, Surabaya

PENDAHULUAN

Madu adalah cairan alami, umumnya mempunyai rasa manis, diproduksi oleh lebah madu dari sari bunga tanaman atau bagian lain dari tanaman (BSN, 2013). Madu merupakan makanan yang baik untuk bayi maupun orang dewasa (White Jr dkk., 1980).

Kode awal nomor registrasi produk madu adalah ML, MD, TR, P-IRT. Kode awal nomor registrasi tersebut menunjukkan status/kelas produsen madu yang bersangkutan. Kode P-IRT menunjukkan produk tersebut diproduksi oleh Industri Rumah Tangga (IRT) dan telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan Bupati/ Walikota untuk diedarkan di wilayah kerjanya (BPOM RI, 2012). Kode MD dan ML diberikan kepada produk makanan dan minuman dan telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan BPOM RI untuk diedarkan di wilayah Indonesia. Kode TR adalah nomor izin edar untuk obat tradisional produksi dalam negeri (Depkes RI, 2012).

Berdasarkan SNI 01-3545-2013 (BSN, 2013) terdapat 13 parameter mutu madu yaitu organoleptik, kadar air, kadar abu, kandungan padatan tidak larut air, derajat keasaman, aktivitas enzim diastase, kadar hidroksimetil-furfural (HMF), cemaran logam (Pb, Cd, Hg, As), batas kadar kloramfenikol, cemaran mikroba, kadar gula pereduksi dan kadar sukrosa.

Perbedaan mutu madu dapat disebabkan oleh perbedaan cara pengolahan atau metode produksi di masing-masing industri. Selain itu, variasi komposisi kimia madu juga tergantung pada sumber tanaman dan musim pemanenan (Anonim, 1998).

Madu yang matang memiliki kadar air rendah dan kadar fruktosa tinggi (Sihombing, 1997). Kenaikan kadar air dalam madu selama penyimpanan akan memacu proses fermentasi (White, 1992). Keasaman yang tinggi dapat menjadi indikasi fermentasi gula menjadi asam organik (Gomes dkk., 2010).

Hasil dekomposisi fruktosa dalam kondisi asam adalah HMF. Senyawa ini tidak ditemui dalam madu segar, tetapi HMF meningkat selama proses pengolahan dan penyimpanan (Zappala dkk., 2005). Proses ini terjadi secara alami, namun tingginya kadar HMF dapat mengindikasikan penyimpanan yang tidak memadai, pemanasan yang tinggi atau adanya pemalsuan dengan gula aditif (Keppy & Allen, 2009). Belum ada penelitian yang melaporkan adanya efek karsinogenik dari HMF.

Enzim diastase adalah enzim yang mengubah polisakarida menjadi monosakarida. Sumber enzim diastase dalam madu adalah lebah madu sendiri, meski ada juga yang menduga nektar sebagai sumbernya

(Suranto, 2004). Enzim diastase digunakan sebagai penanda untuk mengevaluasi kesegaran atau kerusakan madu. Pada pemalsuan madu yang dicampur dengan sukrosa atau *High Fructose Corn Syrup* (HFCS), terjadi pengurangan jumlah enzim diastase.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah mutu produk madu yang dihasilkan oleh produsen yang berbeda kategori tersebut memenuhi persyaratan yang ditetapkan (BSN, 2013).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Natrium hidroksida, kalium ferrosianida, seng asetat, natrium bisulfid, iodum, kalium iodida, *amilum soluble*, natrium klorida, fenolftalein, natrium asetat, asam asetat glasial, asam oksalat, natrium tio sulfat, asam klorida, asam sulfat, asam nitrat, kalium ferrosianida. Larutan standar raksa (II) nitrat, natrium arsenat, timbal(II) nitrat dan kadmium nitrat. Semua bahan tersebut, kecuali dinyatakan lain, berderajat kemurnian *pro analisis* (dari E.Merck).

Alat

Furnace (Thermolyne 48010-33), *ultrasonic* (Branson 3510), *waterbath* (Thermostart HH-6), timbangan analitik (O'Hauss), *hotplate* (IKA C-MAG HS 4), oven (venticell MMM Medcenter), Maxi mix type 37600 mixer, *furnace* (Barnstead thermolyne), lempeng KLT silika gel 60 GF₂₅₄ (Merck), *Incubator* (Memmert), *Colony counter* Model 570, *Laminar Air Flow* Model AVC-4D1, Lovibond *Thermostat-Controlled Incubator* dan alat-alat gelas lain.

Spektrofotometer UV-Vis (Perkin Elmer lambda EZ201-1), pH meter (WTW 720), *Atomic Absorption Spectrophotometer* (Contra AA 700, Analytic Jena), densitometer (*Camag TLC Scanner* 4), lampu UV CAMAG.

Metode

Lokasi penelitian

Pengujian parameter mutu dalam penelitian ini dilakukan di dua laboratorium sebagai berikut:

1. Laboratorium analisis Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga untuk uji organoleptis, kadar air, kadar abu, kandungan padatan tidak larut air, derajat keasaman, aktivitas enzim diastase dan kadar HMF
2. Laboratorium Unit Layanan Pengujian (ULP) Fakultas Farmasi Universitas Airlangga untuk uji cemaran logam (Pb, Cd, Hg, As), batas kadar kloramfenikol, cemaran mikroba, kadar gula pereduksi dan sukrosa

Sampling

Dilakukan survei di toko swalayan yang berada di 4 wilayah Surabaya yang menjual produk madu untuk dicatat nama dan nomor registrasi semua produk madu yang dijual. Nama produk madu dikelompokkan berdasarkan kategori nomor registrasi. Selanjutnya setiap kategori nomor registrasi dipilih secara *random* satu nomor registrasi untuk mewakili golongan tersebut. Sampel penelitian adalah 4 produk madu, masing-masing diambil dari toko swalayan berbeda, yaitu ML.237608001190, MD.137611002072, TR.053650821 dan P-IRT.109357813230.

Persiapan sampel

Mengacu pada BSN (2013), analisis dilakukan langsung terhadap sampel tanpa perlakuan lain kecuali penyaringan, pengadukan dan pengocokan. Jika mengandung bagian-bagian yang menggumpal maka sampel dihangatkan dalam wadah tertutup di atas penangas air 60 - 65°C selama 30 menit. Selama pemanasan, sampel digoyang/diaduk sewaktu-waktu dan didinginkan setelah mencair seluruhnya.

Uji kadar air

Mengacu pada BSN (1992), ditimbang teliti 2,0 g sampel dalam krus porselin yang sudah diketahui berat konstan. Sampel dalam krus dipanaskan dalam oven suhu 105°C selama 4 jam. Setelah didinginkan dalam eksikator selama 15 menit, krus ditimbang. Pengeringan dilanjutkan dan ditimbang lagi, pada jarak 1 jam, sampai perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25% .

Uji kadar abu

Mengacu pada BSN (1992), ditimbang teliti 2,5 g sampel madu dalam krus porselin yang sudah diketahui berat konstan. Kemudian sampel dalam krus diabukan dalam *furnace* 550°C selama 4 jam. Setelah krus didinginkan dalam eksikator selama 15 menit, kemudian ditimbang. Pengeringan dilanjutkan dan ditimbang lagi, pada jarak 1 jam, sampai perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25%.

Uji padatan tidak larut air

Mengacu pada BSN (1992), Ditimbang teliti 20,0 g sampel dimasukkan ke dalam *beaker glass* 250 mL, ditambah 200 mL air suling panas, aduk hingga larut. Kemudian dalam keadaan panas, cairan dituangkan ke dalam kertas saring yang sudah diketahui berat konstan dengan dipanaskan dalam oven suhu 100°C selama 2 jam. Kemudian kertas saring dimasukkan ke dalam krus porselin yang sudah diketahui berat konstan. Krus berisi kertas saring dipanaskan dalam oven suhu 105°C selama 2 jam,

setelah didinginkan dalam eksikator, krus ditimbang sampai berat konstan.

Keasaman

Mengacu pada BSN (2013), uji keasaman madu dilakukan secara titrasi asam basa menggunakan 0,1 N NaOH. Nilai keasaman madu ditunjukkan oleh volume 0,1 N NaOH yang ekuivalen dengan asam dalam 1 Kg madu sesuai dengan rumus (1) berikut.

$$\text{mL } 0,1\text{N NaOH/Kg madu} = \frac{a \times b}{c} \times 1000 \dots (1)$$

Keterangan :

a = volume (mL) 0,1 N NaOH

b = normalitas NaOH 0,1 N.

c = bobot (gram) sampel madu.

Uji aktivitas enzim diastase (BSN, 2013)

Larutan induk iodium 0,03 M

Larutan ini dibuat dari 440 mg iodium, ditambah dengan 1,1 gram KI dan air suling 2 mL. Selanjutnya dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dan ditambah air suling sampai garis tanda.

Larutan iodium 0,0007 N

Larutan ini dibuat dari 2,0 gram KI dan 0,5 mL larutan induk iodium 0,03 M dan pelarut air suling dalam labu ukur 50 mL.

Larutan iodium encer

Larutan ini dibuat dari 10,0 mL larutan iodium 0,0007 N ditambah dengan 20,0 mL air suling dan dikocok sampai homogen.

Larutan dapar asetat pH 5,3 (1,59 M)

Larutan ini dibuat dengan melarutkan 4,35 gram natrium asetat dalam 25 mL air suling. Kemudian ditambahkan 0,5 mL asam asetat, selanjutnya dikocok sampai homogen dan diperiksa keasamannya dengan pH-meter. Jika pH larutan belum mencapai 5,3 ditambahkan asam asetat sampai pH mencapai 5,3.

Larutan natrium klorida 0,5 M

Larutan ini dibuat dengan melarutkan 0,73 gram natrium klorida dalam air suling di dalam labu ukur 25 mL. Larutan ini perlu sering diperbaharui karena mudah berjamur.

Larutan pati

Larutan ini dibuat dengan memanaskan sampai mendidih campuran 0,5 g *amylum soluble* dan 22 mL air suling dalam labu erlenmeyer 50 mL. Setelah mendidih selama 3 menit, larutan didinginkan sampai suhu kamar, dipindahkan ke dalam labu ukur 25 mL dan ditambah air suling sampai garis tanda.

Standardisasi iodine (I₂)

Dipipet 5,0 mL larutan *amilum soluble* dimasukkan ke dalam erlenmeyer 50 mL, kemudian ditambah 10,0 mL air suling dan dikocok sampai homogen. Campuran tersebut dipipet 1,0 mL dan dimasukkan ke dalam beberapa erlenmeyer 50 mL yang telah berisi 10,0 mL larutan iodum encer. Setelah ditambah dengan air suling (bervariasi) dan dikocok sampai homogen, diukur absorban larutan pada panjang gelombang 660 nm dengan spektrofotometer UV-Vis hingga diperoleh nilai absorban $0,760 \pm 0,02$.

Persiapan sampel uji

Ditimbang 5,0 gram madu, dimasukkan ke dalam *beaker glass* 50 mL, ditambahkan 10 - 15 mL air suling dan 2,5 mL larutan dapar asetat, diaduk sampai madu larut seluruhnya. Kemudian larutan dipindahkan ke dalam labu ukur 25 mL yang telah berisi 1,5 mL larutan natrium klorida 0,5 M, kemudian ditambahkan air suling sampai garis tanda.

Penetapan absorban sampel

Dipipet 10,0 mL larutan sampel uji, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 5,0 mL larutan pati dan diletakkan dalam *waterbath* yang sudah diatur pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ selama 15 menit, kemudian larutan dikocok dan *stopwatch* dihidupkan. Setiap interval waktu 5 menit, dipipet 1,0 mL campuran sampel tersebut dan ditambahkan ke dalam 10,0 mL larutan iodine yang sudah distandardisasi. Setelah dikocok sampai homogen kemudian diukur nilai absorbannya pada panjang gelombang 660 nm. Dicatat waktu, sejak pencampuran pati dengan madu sampai penambahan larutan iodine, sebagai waktu reaksi. Pengambilan larutan dilanjutkan dalam selang waktu tertentu sampai diperoleh nilai $A < 0,235$. Dibuat kurva hubungan waktu pemanasan madu dengan absorban dari kompleks amilum-iodine. Dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva hubungan tersebut dihitung harga DN dengan rumus (2) berikut.

$$DN = 300/t \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

- DN = Aktivitas enzim diastase
- t = waktu yang digunakan untuk mencapai nilai absorban ($A = 0,235$)

Uji kadar HMF (BSN, 2013)

Larutan Carrez I 0,35 M

Larutan ini dibuat dengan melarutkan 1,5 g kalium ferisianida dalam air suling sampai 10 mL.

Larutan Carrez II 1,37 M

Larutan ini dibuat dengan melarutkan 3,0 g zink asetat dalam air suling sampai 10 mL.

Natrium bisulfit 0,20%

Larutan ini dibuat dengan melarutkan 0,10 g natrium bisulfit dalam air suling sampai 50 mL.

Prosedur uji HMF

Ditimbang seksama madu 5,0 g, dimasukkan ke dalam gelas piala 50 mL dan ditambah 25 mL air suling, diaduk sampai larut, kemudian larutan dipindahkan ke dalam labu ukur 50 mL. Setelah ditambah 0,5 mL larutan Carrez I dan dikocok kemudian ditambahkan 0,5 mL larutan Carrez II, dikocok kembali dan diencerkan dengan air suling sampai garis tanda. Selanjutnya sampel disaring dengan kertas saring *whatman* nomor 42 (± 10 mL saringan pertama dibuang), dipipet 5,0 mL hasil saringan dan masing-masing dimasukkan ke dalam dua tabung reaksi yang berbeda. Ke dalam tabung reaksi pertama dimasukkan 5,0 mL air suling (tabung sampel). Ke dalam tabung reaksi kedua dimasukkan 5,0 mL larutan 0,20 % natrium bisulfit (sebagai larutan pembanding). Kemudian diukur dan ditetapkan absorban sampel terhadap (pembanding) pada panjang gelombang 284 nm dan 336 nm. Bila absorban lebih tinggi dari 0,6, larutan sampel diencerkan dengan air suling, sedangkan untuk larutan pembanding digunakan natrium bisulfit 0,10% (nilai absorban yang diperoleh dikalikan dengan faktor pengenceran sebelum saat perhitungan). Kadar HMF dihitung dengan rumus (3) berikut.

$$\text{HMF (mg/100 g madu)} = \frac{(A_{284}-A_{336}) \times 14,97 \times 5}{\text{Bobot contoh (g)}} \dots (3)$$

Faktor 14,97 adalah angka konversi berdasarkan bobot molekul HMF (126) dan absortivitas molar HMF pada panjang gelombang 284 nm (16830) serta pengenceran sampel dengan pelarut.

Uji cemaran logam Pb, Cd, Hg dan As

Uji cemaran logam Pb, Cd, Hg dan As dilakukan sesuai SNI 01-2896-1998 (Cara uji cemaran logam dalam makanan) dan SNI 01-4866-1998 (Cara uji cemaran arsen dalam makanan).

Uji batas kloramfenikol

Uji kloramfenikol dilakukan sesuai prosedur tervalidasi dari laboratorium ULP menggunakan metode kromatografi lapis tipis menggunakan fase gerak CHCl_3 : Etil Asetat (1:1).

Uji cemaran mikroba

Uji cemaran mikroba dilakukan di laboratorium ULP sesuai Feng dkk. (2002), meliputi penentuan angka lempeng total (ALT) dan angka paling mungkin (APM) koliform, kapang dan khamir.

Uji gula pereduksi dan uji kadar sukrosa

Uji gula pereduksi dan uji kadar sukrosa dilakukan dengan prosedur sesuai SNI 01-2892-1992 (BSN, 1992).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji organoleptik

Hasil uji organoleptik menunjukkan bahwa semua sampel mempunyai bau dan rasa manis khas madu, sehingga berdasarkan SNI 01-3545-2013 (BSN, 2013) semua sampel memenuhi syarat organo-leptik madu.

Uji kadar air

Hasil uji kadar air sampel tercantum pada Tabel 1. Berdasarkan BSN (2013), syarat kadar air dalam madu maksimal 22 % (b/b). Kadar air sampel dengan kode TR adalah 24,51%, sehingga dinyatakan tidak memenuhi persyaratan batas kadar air. Madu yang baik adalah madu yang mengandung kadar air sekitar 17 - 21% (Sihombing, 1997). Bervariasinya kadar air dalam madu dapat disebabkan oleh beberapa hal, di antaranya kelembaban udara, jenis nektar, proses produksi dan penyimpanan (Suranto, 2007). Kadar air yang tinggi juga dapat disebabkan oleh penanganan panen yang terlalu dini, sebab sebagian besar sarang masih belum tertutup lilin.

Tabel 1. Hasil uji kadar air dari sampel madu

No.	Kode sampel madu	Kadar air (% b/b)	Rerata (% b/b)	Syarat (maksimal 22%)
1.	ML	12,29	12,12	Memenuhi
		12,65		
		11,43		
2.	MD	16,86	16,87	Memenuhi
		16,89		
		16,85		
3.	P-IRT	18,56	18,65	Memenuhi
		18,64		
		18,75		
4.	TR	24,63	24,51	Tidak Memenuhi
		24,57		
		24,32		

Penyimpanan madu dalam *refrigerator* merupakan salah satu alternatif untuk mengurangi kecepatan penurunan kualitas madu, karena suhu yang rendah dapat menghambat fermentasi dan kristalisasi madu (Sutami, 2003).

Uji kadar abu

Hasil uji kadar abu menunjukkan sampel ML tidak memenuhi syarat (BSN, 2013) (Tabel 2), melebihi

batas maksimal kadar abu yaitu 0,5% (b/b). Madu berwarna gelap umumnya memiliki kandungan abu yang lebih tinggi (Gomes dkk., 2010). Madu ML yang digunakan dalam penelitian ini berwarna gelap. Kadar abu yang tinggi akan mempengaruhi aroma dan rasa madu.

Tabel 2. Hasil uji kadar abu dari sampel madu

No.	Kode sampel madu	Kadar abu (% b/b)	Rerata (% b/b)	Syarat (maksimal 0,5%)
1.	ML	0,61	0,66	Tidak Memenuhi
		0,66		
		0,72		
2.	MD	0,41	0,38	Memenuhi
		0,35		
		0,38		
3.	P-IRT	0,29	0,28	Memenuhi
		0,32		
		0,22		
4.	TR	0,27	0,28	Memenuhi
		0,37		
		0,21		

Uji padatan tidak larut air

Hasil uji padatan tak larut air tercantum dalam Tabel 3. Padatan tak larut air dapat meliputi serbuk sari dan kotoran partikel lain. Berdasarkan BSN (2013), syarat untuk padatan tidak larut air maksimal 0,5 % (b/b). Tingginya kadar padatan yang tidak larut

air dalam madu menunjukkan kondisi yang tidak higienis dan proses panen yang buruk. Padatan yang tidak larut air dalam madu digunakan sebagai kriteria kebersihan madu (Gobessa dkk., 2012). Semua sampel madu telah memenuhi kriteria kebersihan madu (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil uji padatan tidak larut air

No.	Kode Sampel madu	Padatan tidak larut air (%)	Rerata (%)	Syarat (maksimal 0,5%)
1.	ML	0,42	0,42	Memenuhi
		0,41		
		0,44		
2.	MD	0,49	0,49	Memenuhi
		0,47		
		0,50		
3.	P-IRT	0,51	0,51	Memenuhi
		0,53		
		0,50		
4.	TR	0,53	0,52	Memenuhi
		0,52		
		0,50		

Uji keasaman

Hasil uji keasaman menunjukkan bahwa semua sampel madu memiliki pH dalam rentang normal yaitu antara 3,4 sampai 6,1 (Anonim, 2009). Persyaratan

BSN (2013), keasaman madu maksimal setara dengan 50 mL NaOH 0,1 N/Kg madu. Berdasarkan data pada Tabel 4, semua sampel memenuhi persyaratan uji keasaman.

Tabel 4. Hasil uji keasaman sampel madu

No.	Kode Sampel madu	mL NaOH 0,1 N/Kg madu	Rerata mL NaOH 0,1 N/Kg madu	pH
1.	ML	14,29	14,04	4,70 - 4,77
		14,75		
		13,10		
2.	MD	12,90	12,49	4,69 - 4,75
		11,76		
		12,80		
3.	P-IRT	8,16	8,04	4,26 - 4,29
		7,90		
		8,05		
4.	TR	8,26	7,67	5,50 - 5,56
		7,33		
		7,43		

Keasaman madu memberikan kontribusi terhadap rasa dan bertanggung jawab atas stabilitas yang sangat baik dari madu terhadap mikroorganismenya. Keasaman

madu meningkat karena penyimpanan yang lama atau terjadi fermentasi (White Jr dkk., 1980).

Aktivitas enzim diastase

Hasil uji aktivitas enzim diastase tersaji pada Tabel 5. Berdasarkan BSN (2013), syarat aktivitas

enzim diastase madu adalah minimal 3 DN. Sampel yang diuji memenuhi syarat yang ditentukan, yaitu semua menunjukkan DN lebih besar dari 3 DN.

Tabel 5. Hasil uji aktivitas enzim diastase

No.	Kode Sampel madu	Aktivitas enzim diastase (DN)	Rerata (DN)	Syarat (minimal 3)
1.	ML	11,12	11,17	Memenuhi
		11,61		
		10,78		
2.	MD	8,05	8,06	Memenuhi
		8,05		
		8,09		
3.	P-IRT	4,69	4,83	Memenuhi
		4,75		
		5,04		
4.	TR	10,89	10,85	Memenuhi
		10,84		
		10,83		

Aktivitas enzim diastase dalam madu, ditentukan oleh pengolahan/pencampuran madu (Comesa Harmonised Standart, 2004). Aktivitas enzim diastase digunakan sebagai penanda untuk mengevaluasi kesegaran atau kerusakan madu. Pada pemalsuan madu yang dicampur dengan penambahan sukrosa atau *High Fructose Corn Syrup* (HFCS), terjadi pengurangan

jumlah enzim diastase. Hal tersebut kadang dapat ditutupi oleh penambahan amilase asing, misalnya amilase roti cetakan (Voldrich dkk., 2009).

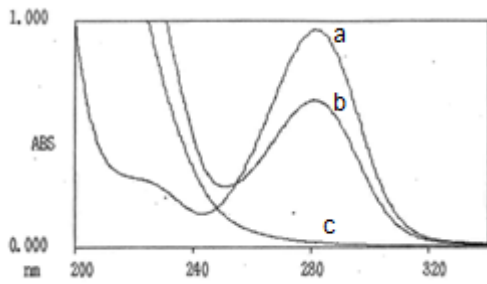
Uji HMF

Hasil uji HMF terhadap sampel madu tersaji pada Tabel 6. Sedangkan profil spektra HMF dalam sampel disajikan pada Gambar 1, 2, 3 dan 4.

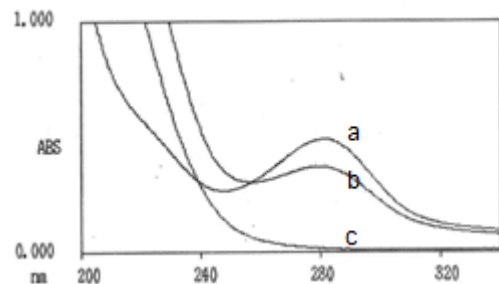
Tabel 6. Hasil uji kadar HMF sampel madu

No.	Kode Sampel madu	Nilai HMF (mg/Kg madu)	Rerata Nilai HMF	Syarat (maksimal 50)
1.	ML	91,94	91,65	Tidak Memenuhi
		91,11		
		91,91		
2.	MD	290,85	288,37	Tidak Memenuhi
		312,92		
		261,32		
3.	P-IRT	166,02	173,39	Tidak Memenuhi
		191,45		
		162,71		
4.	TR	15,60	18,06	Memenuhi
		19,70		
		18,88		

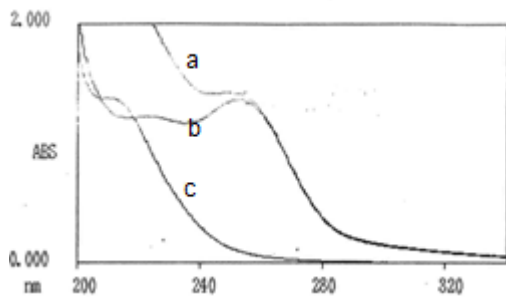
Keterangan: Berdasarkan BSN (2013), syarat maksimal kadar HMF madu 50 mg/Kg.



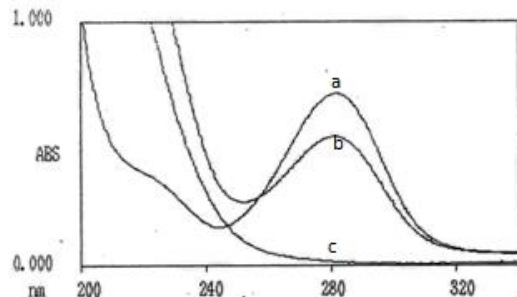
Gambar 1. Spektra sampel madu ML



Gambar 2. Spektra sampel madu MD



Gambar 3. Spektra sampel madu TR



Gambar 4. Spektra sampel madu P-IRT

Keterangan Gambar 1, 2, 3, 4:

- a : sampel madu + air suling
- b : sampel madu + natrium bisulfit 0,1 %
- c : natrium bisulfit 0,1 %

Sampel madu TR berdasarkan perhitungan memenuhi syarat, tetapi data profil spektra (Gambar 3) tidak identik dengan spektra HMF menurut pustaka (Keppy & Allen, 2009). Spektra HMF dalam sampel ML, MD dan P-IRT yang diperoleh setelah sampel diencerkan beberapa kali, identik dengan pustaka. Oleh karena itu, uji kadar HMF dalam sampel madu perlu dilakukan dengan metode lain yang lebih spesifik, misalnya kromatografi cair kinerja tinggi. Hal ini perlu dilakukan karena dalam produk madu tersebut diduga mengandung zat lain yang dapat mempengaruhi absorbansi HMF, khususnya pada λ 284 nm. Kadar HMF sampel madu ML, MD, P-IRT tidak memenuhi persyaratan karena lebih dari 50 mg/Kg madu. Menurut Zappala dkk. (2005), HMF tidak terdapat dalam madu segar dan cenderung meningkat secara alami selama pengolahan dan atau penuaan produk. Beberapa faktor mempengaruhi tingginya kadar HMF antara lain suhu, waktu pemanasan, kondisi penyimpanan, pH dan tanaman/bunga sumber asal madu (Gomes dkk., 2010). Kadar awal HMF yang tinggi memacu peningkatan kadar HMF selama penyimpanan. Penyimpanan selama 1 tahun pada suhu sejuk (12 - 14°C) kadar HMF tidak meningkat secara bermakna (Dinkov, 2001)

Uji cemaran logam (Pb, Cd, Hg, As)

Hasil uji cemaran Pb, Cd, Hg dan As memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu kadar Pb maksimal 2,0 mg/Kg, kadar Cd maksimal 0,2 mg/Kg, kadar Hg maksimal 0,03 mg/Kg dan kadar As maksimal 1,0 mg/Kg.

Uji kloramfenikol

Hasil uji kloramfenikol dinyatakan memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu tidak terdeteksi adanya kloramfenikol dalam semua sampel madu.

Uji cemaran mikroba

Angka lempeng total (ALT)

Hasil uji Angka Lempeng Total (ALT) menunjukkan bahwa semua sampel madu memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu ALT < 5 x 10³CFU/mL

Angka paling mungkin (APM) koliform

Hasil uji APM koliform menunjukkan bahwa semua sampel madu memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu APM koliform < 3.

Kapang dan khamir

Hasil uji kapang dan khamir menunjukkan bahwa semua sampel madu memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu kapang dan khamir < 1 x 10¹ koloni.

Uji gula pereduksi

Hasil uji gula pereduksi (Tabel 7) menunjukkan bahwa semua sampel madu memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu minimal mengandung gula pereduksi 65% (b/b). Gula pereduksi dalam madu dapat berupa glukosa, fruktosa, maltosa dan dekstrin. Sementara itu proses produksi madu oleh lebah sendiri merupakan proses yang kompleks, sehingga kemungkinan besar

terjadi perbedaan kadar dan komposisi gula pereduksi di antara berbagai jenis madu yang beredar di masyarakat.

Uji kadar sukrosa

Hasil uji kadar sukrosa (Tabel 8) menunjukkan semua sampel madu memenuhi syarat (BSN, 2013), yaitu mengandung maksimal 5% b/b.

Tabel 7. Hasil uji kadar gula pereduksi

No.	Kode Sampel madu	Bobot sampel (mg)	Kadar glukosa % (b/b)	Syarat (minimal 65%)
1.	ML	5036,9	78,94	Memenuhi
		5043,1	79,95	
2.	MD	5051,0	78,16	Memenuhi
		5053,6	77,51	
3.	P-IRT	5055,3	76,66	Memenuhi
		5052,0	77,54	
4.	TR	5050,2	65,02	Memenuhi
		5051,4	66,40	

Tabel 8. Kadar sukrosa dalam madu

No.	Kode Sampel madu	Bobot sampel (mg)	Kadar glukosa % (b/b)	Syarat (maksimal 5%)
1.	ML	5141,0	3,3	Memenuhi
		5034,0		
2.	MD	5135,0	4,8	Memenuhi
		5154,0		
3.	P-IRT	5111,0	1,7	Memenuhi
		5154,0		
4.	TR	5148,3	4,9	Memenuhi
		5155,0		

Sewaktu nektar dikumpulkan oleh lebah pekerja dari bunga, kadar air dalam madu masih tinggi (80%), demikian juga sukrosa. Setelah lebah mengubah nektar menjadi madu, kandungan air menjadi rendah dan

sukrosa diubah menjadi fruktosa dan glukosa (Sihombing, 1997). *Resume* hasil uji mutu sampel madu ditampilkan pada Tabel 9.

Tabel 9. Resume hasil uji mutu madu

Sampel	Parameter uji												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ML	√	√	X	√	√	√	√	√	X	√	√	√	√
MD	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
P-IRT	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
TR	√	√	√	X	√	√	√	√	√	√	√	√	√

Keterangan Tabel 9:

- √ = memenuhi syarat
- x = tidak memenuhi syarat
- 1 = Organoleptis
- 2 = Aktivitas enzim diastase
- 3 = HMF
- 4 = Kadar Air
- 5 = Kadar gula pereduksi
- 6 = Kadar sukrosa
- 7 = Keasaman
- 8 = Padatan tidak larut Air
- 9 = Kadar abu
- 10 = Cemaran logam
- 11 = Cemaran arsen
- 12 = Kloramfenikol
- 13 = Cemaran mikroba

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji mutu madu dengan prosedur (BSN, 2013), dapat disimpulkan sebagai berikut: madu MD.137611002072 memenuhi syarat uji mutu madu kecuali uji HMF, madu ML.237608001190 memenuhi syarat uji mutu madu kecuali uji HMF dan uji kadar abu, madu P-IRT 109357813230 memenuhi syarat uji mutu madu kecuali uji HMF, sedangkan madu TR.053650821 memenuhi syarat uji mutu madu kecuali uji kadar air.

Penyimpanan madu sebaiknya dilakukan pada suhu sejuk dengan kelembaban rendah (kering), agar dapat menghambat laju fermentasi, peningkatan HMF, peningkatan aktivitas enzim diastase dan faktor-faktor lain yang dapat memicu rusaknya madu sehingga kualitas madu terjaga dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim. (2009). A Reference Guide to Nature's Sweetener by National Honey Board. <https://www.honey.com/files/general/refguide.pdf>. Accessed: 7 Desember 2014.

Badan Standarisasi Nasional Indonesia (BSN). (1992). SNI-01-2891-1992: Cara Uji Makanan dan Minuman. Jakarta: Badan Standarisasi Nasional Indonesia.

Badan Standarisasi Nasional Indonesia (BSN). (2013). SNI-01-3545-2013: Madu. Jakarta: Badan Standarisasi Nasional Indonesia.

BPOM RI. (2012). Peraturan Kepala BPOM RI Nomor Hk.03.1.23.04.12.2205 Tahun 2012 tentang

Pedoman Pemberian Sertifikat Produksi Pangan Industri Rumah Tangga. Jakarta: BPOM RI.

Comesa Harmonised Standart. (2004). Standard for Honey, Revised Codex Standard For Honey. *Codex Stan 12-1981*; 1-8.

Departemen Kesehatan RI (Depkes RI). (2012). Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 007 Tahun 2012 tentang Registrasi Obat Tradisional. Jakarta: Depkes RI.

Dinkov, D. H. (2001). Experimental Detection of Honey Adulteration with Iso Sweet 77555P' using a Modification of Winkler's Method. *Apiacta*; 4.

Feng, P., Weagant, S. D., Grant, M. A. & Burkhardt, W. (2002). Bacteriological Analytical Manual, Enumeration of *Escherichia coli* and the Coliform Bacteria (Chapter 4). Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration.

Gobessa, S., Seifu, E. & Bezabih, A. (2012). Physicochemical Properties of Honey Produced In The Homesha District Of Western Ethiopia. *Journal of Apicultural Science*; 56; 33-40.

Gomes, S., Dias, L. G. Leandro, L., Moreira, Rodrigues, P. & Estevinho, L. (2010). Physicochemical, Microbiological and Antimicrobial Properties of Commercial Honeys from Portugal. Braganca: Centro de Investigação de Montanha (CIMO).

Keppy, N. K. & Allen, M. W. (2009). The Determination of HMF in Honey with an Evolution Array UV-Vis Spectrophoto-meter. Madison: Thermo Fisher Scientific.

- Sihombing, D. T. H. (1997). Ilmu Ternak Lebah Madu. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
- Suranto, A. (2007). Terapi Madu. Jakarta: Penebar Plus.
- Sutami, A. (2003). Pengaruh Waktu Penyimpanan dalam Refrigerator terhadap Komposisi Kimia Madu Asli dan Madu Palsu. *Skripsi*; Fakultas Peternakan IPB, Bogor.
- TGA. (1998). Honey Scientific Report. Office of Complementary Medicines. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/report-honey-9812.pdf>. Accessed: 16 Desember 2013.
- Voldrich, M., Rajchl, A., Cizkova, H. & Cuhra, P. (2009). Detection of Foreign Enzyme Addition into the Adulterated Honey. *Czech Journal of Food Sciences*; 27; S280-S282.
- White Jr, J. W. & Doner, L. W. (1980). Honey Composition and Properties. Phila-delphia: Eastern Regional Research Center.
- White, W. (1992). Honey (In: Graham, M. O. the Hives and the Honey Bee). Hamilton: Dadant and Son.
- Zappala, M., Fallico, B., Arena, E. & Verzera, A. (2005). Methods for the Determination of HMF in Honey: a Comparison. *Food Control*; 16; 273-277.

JURNAL FARMASI DAN ILMU KEFARMASIAN INDONESIA

(P-ISSN: 2406-9388; E-ISSN: 2580-8303)

SEKRETARIAT: d/a Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Jl. Dharmawangsa Dalam, Telp. (031)5033710 Fax. (031)5020514, Surabaya-60286 Email: jfiki@ff.unair.ac.id

Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia (JFIKI) menerima naskah tulisan hasil penelitian, survei, telaah pustaka yang erat kaitannya dengan bidang kesehatan, khususnya bidang kefarmasian. JFIKI terbit tiap enam bulan. Naskah yang dimuat adalah naskah hasil seleksi yang telah disetujui Dewan Redaksi dan belum pernah dipublikasikan di penerbitan lain.

Naskah dikirimkan via email kepada Redaksi Pelaksana d.a. jfiki@ff.unair.ac.id

PETUNJUK BAGI PENULIS

1. Naskah ditulis dengan program Microsoft Word Jenis huruf: Times New Romans, 10 point regular, justify, line spacing menggunakan multiple 1,2. Struktur kimia dapat dibuat dengan Chemdraw. Foto dan gambar dalam format jpg/jpeg dan untuk grafik dapat digunakan excel.
2. File gambar dan tabel ditempatkan terpisah dari file naskah.
3. Gambar termasuk grafik dibuat terpisah dari naskah, maksimum 1 halaman dan minimum $\frac{1}{4}$ halaman. Judul gambar ditulis di bagian bawah gambar dengan nomor urut angka arab.
4. Tabel dan keterangan: tabel harus utuh dalam satu halaman. Judul tabel ditulis di bagian atas tabel dengan nomor urut angka arab.
5. Naskah ditulis dalam Bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, disusun dengan urutan sebagai berikut:
 - a. **Judul** ditulis dengan 'Title Case' (huruf kapital pada huruf pertama setiap kata kecuali kata hubung), bold, maksimum 15 kata.
 - b. **Nama penulis/para penulis** (tanpa gelar; nama depan ditulis dengan huruf kecil kecuali huruf pertama, sedangkan nama akhir ditulis dengan huruf kapital semua) beserta nama lengkap instansi penulis. Jika para penulis berasal dari instansi yang berbeda maka gunakan tanda ¹, ², ³ dan seterusnya di belakang nama masing – masing penulis. Penulis yang menjadi * alamat korespondensi diberi tanda * dan harus disertai alamat institusi lengkap beserta *e-mail*.
 - c. **Abstrak:** ditulis dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, maksimum 250 kata. **Abstract** dalam bahasa Inggris disusun sebagai berikut: *Background, objective, Method, Result and Conclusion*. **Abstrak** dalam bahasa Indonesia disusun sebagai berikut: Pendahuluan, Tujuan, Metode, Hasil dan Kesimpulan.

- d. **Kata kunci/Keywords:** 1 – 5 kata.
- e. **PENDAHULUAN**
Berisi latar belakang dan tujuan penelitian.
- f. **BAHAN DAN METODE**
Berisi penjelasan tentang: **Bahan** (sebutkan asal dan kualifikasinya); **Alat** (hanya yang sangat menentukan hasil penelitian; sebutkan nama, merk dan kualifikasinya); **Metode** (prosedur dilakukannya penelitian).
- g. **HASIL DAN PEMBAHASAN**
Berisi penjelasan tentang hasil dari semua tahapan yang telah dijelaskan dibagian metode.
- h. **KESIMPULAN**
Berisi tentang ringkasan dari apa yang didapatkan dari hasil penelitian serta apa yang perlu dipelajari lebih lanjut.
- i. **UCAPAN TERIMA KASIH**
Berisi ucapan terimakasih kepada pihak-pihak yang membantu dalam penelitian.
- j. **DAFTAR PUSTAKA** (lihat petunjuk)
Disarankan untuk menggunakan fitur citation dan bibliography yang ada pada Microsoft Word dengan menggunakan APA style.
6. **Pustaka dalam naskah** ditunjukkan dengan nama akhir penulis diikuti tahun. Bila pustaka mempunyai lebih dari dua penulis, ditulis nama akhir penulis utama diikuti dengan *et al.* (bila bahasa

Inggris) dan dkk. (bila bahasa Indonesia). Lalu tahun. Contoh:

Kultur suspensi sel *Solanum mammosum* mempunyai kemampuan melakukan biotransformasi salisilamida menjadi glikosidanya (Syahrani dkk., 1997)

7. **Daftar Pustaka** disusun berdasarkan abjad nama akhir penulis utama.

- a. **Majalah/jurnal** (*standard journal article*): nama akhir ditulis lengkap, diikuti singkatan nama lainnya yang diambil dari huruf depan nama tersebut, setelah itu ditulis tahun terbit, judul artikel, nama majalah/jurnal (ditulis lengkap tidak disingkat) dan volume (ditulis miring / *italic*) terakhir nomor halaman. Contoh:

Bosworth, H. B., Olsen, M. K., McCant, F., Harrelson, M., Gentry, P. & Rose, C. (2007). Hypertension Intervention Nurse Telemedicine Study (HINTS): testing a multifactorial tailored behavioral/educational and a medication management intervention for blood pressure control. *American Heart Journal*; 153; 918-24.

- b. **Buku:** semua nama penulis disebutkan (nama akhir ditulis lengkap, diikuti singkatan nama depan), tahun terbit, judul artikel, nama editor, judul buku dan volume (ditulis miring/*italic*), edisi, penerbit, kota dan nomor halaman. Contoh:

Cade, J. F. & Pain, M. C. F. (1988). Essentials of Respiratory Medicine. *Blackwell Science*; 220-230. Oxford: ABC Publishing.

Colby, V. T., Carrington, C. B. & Pain, M. C. F. (1999) Infiltrative lung disease In: Thurlbeck WM (ed.) *Pathology of the Lung*; 198-213. New York: Thieme Medical Publishers.

c. **Materi elektronik** (*electronic material*). Contoh:

World Health Organisation. (2003). Update 94: Preparing for the Next Influenza Season in a World Altered by SARS. <http://www.who.international/csr/disease/influenza/sars>. Accessed: 15 September 2003.

d. **Skripsi, tesis, disertasi atau poster** serta lainnya. Contoh:

Dina, S. (2004). Uji Antimalaria In Vivo Isolat *Andrographis paniculata* dari *Andrographis paniculata* Nees Terhadap *Plasmodium berghei* pada Mencit. *Skripsi*; Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.

8. **Singkatan (Abbreviations):**

Penggunaan singkatan tidak disarankan kecuali untuk standar satuan ukuran (misal g, mg, mL, Kg atau cm). Singkatan yang digunakan harus didefinisikan dalam kurung pada saat disebutkan pertama kali di dalam *abstract* dan lagi di dalam naskah. Singkatan harus ditulis kembali pada keterangan gambar atau tabel, jika ada. Daftar singkatan yang digunakan dan definisi harus disertakan sebagai bagian dari naskah.

9. **Naskah yang diterima akan dikoreksi**, diberi catatan dan dikirimkan kembali kepada penulis untuk diperbaiki. Penulis mengirimkan kembali naskah yang telah diperbaiki dalam bentuk cetakan dan bentuk file.

10. Penulis akan menerima satu eksemplar naskah terbitan.