

# DAFTAR ISI

## VOLUME 18

Nomor 2

Oktober 2020

<b>Formulasi Gel Handsanitizer Minyak Atsiri Daun Sereh <i>Cymbopogon nardus</i>) dengan Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) sebagai Gelling Agent</b> Febriza Risti*, E. Hagni Wardoyo, Yohanes Juliantoni .....	136-142
<b>Tingkat Kepuasan Pasien Swamedikasi Terhadap Pelayanan Informasi Obat di Apotek Pesisir Surabaya Timur</b> Oki Nugraha Putra*, Angelica Kresnamurti, Akalili Yunita .....	143-149
<b>Uji Aktivitas Antiinflamasi In Vitro <i>Etilingera elatior</i> (Jack) R.M. Smith dengan Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah</b> Adryan Fristiohady*, Wahyuni, Fadhliyah Malik, Nurjeddah Fariane, Muhammad Ilyas Y, Mentarry Bafadal, Sahidin I .....	150-157
<b>Potensi Daun Tembelekan (<i>Lantana Camara</i> Linn.) sebagai Anti-Agregasi Platelet dan Anti-Inflamasi secara In Vivo</b> Ni Made Dwi Sandhiutami, Yesi Desmiaty, Nattika Sari Darmastuti, Fahri Muhammad .....	158-163
<b>Uji Aktifitas Antiinflamasi Estrak Daun Cocor Bebek (<i>Kalanchoe pinnata</i> L) Terhadap Kaki Tikus (<i>Rattus novergicus</i>)</b> Ismail, Andi Maulia*, Andi Tendriani Safitri, Ahmad Fadly Perdana .....	164-168
<b>Pengaruh Konseling dan Alat Bantu Pengingat Pengobatan terhadap Kepatuhan Minum Obat dan Outcome Klinik Pasien Diabetes Melitus dan Hipertensi</b> Much Ilham Novalisa Aji Wibowo*, Didik Setiawan, Nindya Dwi Ikhwaniati, Fitria Amalia Sukma .....	169-176
<b>Pembuatan dan Karakterisasi Ko-kristal Flukonazol-Resorsinol</b> Fikri Alatas*, Hestiary Ratih, Titta Hsrtiyana Sutarna, Yoga Windu Wardhana, Dini Tereslina, Sundani Nuroso Soewandhi .....	177-183
<b>Stabilitas Fisik Transethosome Kurkumin yang Menggunakan Kombinasi Surfaktan Tween 60 dan Span 60</b> Yudi Srifiana*, Anisa Amalia, Yusnia .....	184-191
<b>Preparasi dan Karakterisasi Mikrokapsul Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Natrium Alginat dengan Metode Gelasi Ionik</b> Sandra Aulia Mardikasari, Suryani*, Marwah Puspitasari .....	192-197
<b>Isolasi dan Identifikasi Senyawa Fenolik dari Daun <i>Macaranga hispida</i> Blume Mull.Arg</b> Megawati*, Sofa Fajriah, Galuh Widayawati, Akhmad Darmawan .....	198-201

# DAFTAR ISI

## VOLUME 18

Nomor 2

Oktober 2020

<b>Uji Aktivitas Antimalaria in vitro dari Ekstrak Etanol Batang Tanaman Ashitaba (<i>Angelica keiskei</i> [Miq.] Koidz)</b> Alvi Kusuma Wardani*, Abdul Rahman Wahid, Yanti Astuti .....	202-206
<b>Formulasi Gel Peel Off Pewarna Kuku yang Mengandung Ekstrak Daun Pacar Air (<i>Impatiens balsamina</i> L.) dan Sodium Carboxy Methyl Cellulose</b> Teti Indrawati*, Titih Ayunda Larasati, Anggun Nia Mulyani, Desy Muliana Wenas .....	207-212
<b>Kajian Mekanisme Estrogenik Kombinasi Ekstrak Kemangi dan Adas melalui Histopat Ovarium dan Uterus</b> Yulianita, E. Mulyati Effendi, Triastinurmiatiningsih .....	213-219
<b>Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Lip Balm Rambut Jagung (<i>Zea mays</i> L.) dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl)</b> Hartati*, Fadli Husain, Nangsih ulastri Slamet, Fihrina Mohamad, Zulfiayu Sapiun .....	220-226
<b>Pengembangan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi yang Sederhana untuk Analisis Kurkumin dalam Plasma Manusia In-Vitro</b> Novi Yantih*, Endah Giyah WAahyuningsih, Deni Rahmat, Yunahara Farida .....	227-234
<b>Formulasi Krim Minyak Biji Bunga Matahari (<i>Helianthus annuus</i> L.) dengan Variasi Konsentrasi Setil Alkohol sebagai Anti Jerawat</b> Lusiana Ariani*, Nur Miftahurrohmah, Kartiningsih, Meilisa Ang .....	235-240
<b>Uji Banding Metode Isolasi DNA Sampel FTA Card menggunakan Kit Wizard® Genomic DNA Purification, PureLink® Genomic DNA, dan Chelex-100</b> Dyah Aryani Perwitasari*, Imaniar Noor Faridah, Yeni Alfiana Ratnasari, Kania Agustina, Ikrimah Nisa Utami, Rita Maliza .....	241-245
<b>Efektivitas Meropenem-Levofloxacin dengan Meropenem-Amikasin terhadap LOS &amp; Leukosit Pasien Pneumonia Komuniti Stratifikasi III RASPRO</b> Hadi Sumarsono*, Dian Ratih Laksmitawati <sup>2</sup> , Ronald Irwanto .....	246-251
<b>Analisis Efektivitas Biaya Haloperidol-Chlorpromazine dengan Haloperidol-Risperidone pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor</b> Fitriani Putri*, Delina Hasan, Ahmad Fuad Afdhal, Lahargo Kembaren .....	252-258
<b>Analisis Efektivitas Biaya Pengobatan Kombinasi Zidovudin, Lamivudin, Nevirapin dan Kombinasi Tenofovir, Lamivudin, Efavirenz Pada Pasien HIV/AIDS di RSUD Kota Bekasi</b> Yusi Anggriani*, Fredrick D. Purba, Reise Manninda, Tarsinah .....	259-264
<b>Ilustrasi pada sampul halaman depan:</b> Gambar 4 (Alatas <i>et al</i> ) halaman 180	

**JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA**  
**Terakreditasi sesuai SK Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan**  
**Tinggi RI NO. 36 / E / KPT / 2019**

## **Formulasi Gel *Handsanitizer* Minyak Atsiri Daun Sereh (*Cymbopogon nardus*) dengan *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) sebagai *Gelling Agent***

### **(Formulation of Gel *Handsanitizer* Atsiri Oil from Lemongrass (*Cymbopogon nardus*) with *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) as *Gelling Agen*)**

FEBRIZA RISTI\*, E. HAGNI WARDOYO, YOHANES JULIANTONI

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram  
Jl. Majapahit no 62, Mataram, Nusa Tenggara Barat.

Diterima 22 Januari 2019, Disetujui 19 Oktober 2020

**Abstrak:** Gel antiseptik tangan yang beredar di pasaran saat ini sebagian besar berbahan dasar alkohol. Pemakaian berulang sebagai sediaan pembersih tangan dapat menyebabkan kekeringan dan iritasi pada kulit. Salah satu yang dapat dijadikan sebagai bahan dasar pengganti alkohol adalah sereh (*Cymbopogon nardus*). Dilakukan tiga kali pengujian yaitu, uji pendahuluan terhadap konsentrasi minyak, uji sifat fisik sediaan gel dan uji replikasi yang dimodifikasi. Berdasarkan uji pendahuluan yang dilakukan minyak atsiri daun sereh dapat membunuh bakteri *Escherichia coli* pada konsentrasi 5% dan bakteri *Staphylococcus aureus* pada konsentrasi 10%. Daya sebar sediaan pada uji sifat fisik antara 5,5-6 cm dengan pH 7-9 dan daya lekat 1 detik. Uji replika yang dimodifikasi menunjukkan penurunan jumlah koloni bakteri yang signifikan pada setiap konsentrasi formula dari ketiga kelompok uji. Signifikansi ini menunjukkan adanya penghambatan bakteri yang disebabkan oleh penggunaan gel pembersih tangan. Berdasarkan uji organoleptis tingkat kesukaan masyarakat dan uji antibakteri sediaan gel pembersih tangan dipilih konsentrasi 10% sebagai sediaan yang disukai masyarakat dan dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

**Kata kunci:** *Escherichia coli*, *gelling agent*, minyak atsiri, *Staphylococcus aureus*.

**Abstract:** Gel handsanitizer which is sell in the market today is mostly alcohol-based. Repeated use as a handsanitizer can cause dryness and irritation skin. An option is, we can substitute an alcohol into lemongrass oil (*Cymbopogon nardus*). There are three steps of the test, a preliminary test of oil concentration, a test of the physical properties of the gel preparation and a modified replication test. Based on the preliminary test, citronella essential oil can kill *Escherichia coli* bacteria at a concentration of 5% and reduce *Staphylococcus aureus* at 10% of concentration. The test of spread for gel in the physical test is between 5.5-6 cm with pH 7-9 and the adhesion is 1 second. The modified replica test showed a significant decrease in the number of bacterial colonies at each concentration formula of the three test groups. This significance indicates the inhibition of bacteria caused by the use of hand sanitizing gels. Based on the organoleptic test and antibacterial test of hand sanitizer gel a chosen concentration is 10%. This concentration was liked by the public and could inhibit bacterial growth.

**Keywords:** *Escherichia coli*, *gelling agent*, essential oil, *Staphylococcus aureus*.

---

\*Penulis korespondensi  
Email: febriza.risty@gmail.com

## PENDAHULUAN

SALAH satu metode mencuci tangan adalah dengan menggunakan gel antiseptik tangan sebagai pengganti sabun dan tidak perlu dibilas menggunakan air. Hal ini sangat memudahkan masyarakat dalam menjaga kebersihan tangan, mengingat ukuran kemasannya yang kecil juga mudah untuk dibawa bepergian.

Gel antiseptik tangan yang beredar dipasaran saat ini sebagian besar berbahan dasar alkohol. Alkohol merupakan senyawa yang mudah terbakar dan pemakaian berulang sebagai sediaan pembersih tangan dapat menyebabkan kekeringan dan iritasi pada kulit<sup>(1)</sup>. Maka perlu untuk membuat terobosan gel antiseptik tangan dengan menggunakan bahan alam yang aman apabila diaplikasikan pada telapak tangan secara berulang.

Salah satu yang dapat dijadikan sebagai bahan dasar pengganti alkohol adalah sereh (*Cymbopogon citratus*). Menurut Fadipe, et al pada tahun 2015, tanaman sereh diketahui dapat dijadikan sebagai antibakteri diantaranya adalah *Escherichia coli*, *Salmonella typhium* dan *Pseudomonas*. Hal tersebut juga didukung oleh penelitian dari Roshni, et al pada tahun 2015<sup>(2,3)</sup>. Berdasarkan pemaparan di atas maka dianggap perlu untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai formulasi gel yang tepat sehingga dapat digunakan sebagai gel antiseptik tangan dari ekstrak daun sereh.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan yang digunakan, simplisia daun sereh (*Cymbopogon citratus*), air suling, Hidroksi Propil Metil Cellulose (HPMC), propilen glikol, metil paraben, minyak atsiri daun sereh, Nutrient Agar (NA), bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*.

**Alat.** Alat destilasi, stamper dan mortar, timbangan analitik, pipet tetes, sudip, sendok, gelas ukur, autoklaf LS B35 L, inkubator bakteri (Mermert), Laminar Air Flow (BIOBASE).

**METODE. Ekstraksi Minyak Atsiri Daun Sereh.** Sebanyak 14 kg sampel daun sereh basah di cuci dengan air mengalir dan dilakukan sortasi basah untuk memisahkan sampel dengan pengotor. Setelah itu sampel dikering anginkan untuk mengurangi kadar air yang terkandung di dalam sampel sehingga sampel tidak mudah membusuk. Setelah sampel kering kemudian dilakukan ekstraksi menggunakan metode destilasi air dan uap air. Hasil dari destilasi adalah minyak atsiri.

**Penentuan Dosis Awal Minyak Atsiri Daun Sereh.** Dibuat konsentrasi minyak atsiri daun sereh, yaitu 5%, 10%, 15%, 20% dan 25%. Pembuatan konsentrasi dilakukan dengan melarutkan minyak atsiri daun sereh ke dalam pelarut DMSO.

**Pembuatan Stok Suspensi Bakteri.** Bakteri yang sebelumnya telah diremajakan pada medium NA, yang telah berumur 24 jam ditambahkan NaCl 0.9% sebanyak 5 mL setelah itu divorteks. Dibuat stok suspensi 0,5 Mc. Farland.

**Uji Swab Menggunakan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*.** Sebanyak 4 mL NB dimasukkan dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan 1 mL minyak dengan konsentrasi yang telah ditentukan. Dimasukkan 1 mL suspensi bakteri. *Cutton swab* steril dicelupkan kedalam tabung kemudian diswab di atas *plate*. Diinkubasi selama 24 jam kemudian dihitung jumlah koloni bakteri yang tumbuh.

**Formulasi Gel Antiseptik Tangan Minyak Atsiri Daun Sereh.** Formula gel antiseptik tangan dapat dilihat pada Tabel 1. HPMC sebagai *gelling agent* dikembangkan menggunakan air suling selama 15 menit. Propilen glikol dan metil paraben dicampurkan secara terpisah kemudian ditambahkan pada *gelling agent*. Ditambahkan 2 tetes Trietanolamin (TEA) dan digerus. Tambahkan air suling hingga 100 mL kemudian tambahkan minyak atsiri daun sereh sesuai konsentrasi yang digunakan dan diaduk hingga bercampur dengan homogen.

Tabel 1. Formula gel *hand sanitizer* minyak atsiri daun sereh.

Nama zat	F1	F2	F3
Konsentrasi minyak atsiri	5%	10%	5%
Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC)	1	1	1
Propilen glikol	15	15	15
Metil paraben	0,1	0,1	0,1
Triethanolamine (TEA)	2 tetes	2 tetes	2 tetes
Air suling ad	100	100	100

**Pemeriksaan Organoleptis.** Sediaan yang telah dibuat di periksa bentuk, warna dan bau secara visual. Pemeriksaan homogenitas, dilakukan dengan cara mengoleskan 0,1 gram sediaan pada



kaca transparan. Sediaan uji harus menunjukkan susunan yang homogen. Penentuan pH sediaan, dilakukan dengan menggunakan pH kertas universal yang dicelupkan ke dalam sampel gel yang sudah diencerkan. Setelah tercelup dengan sempurna, kertas pH universal tersebut dilihat perubahan warnanya dan dicocokkan dengan standar pH universal. pH sediaan gel harus sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-7.

**Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan.** Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan kaca transparan berbentuk bulat yang beratnya telah diketahui. Kemudian di timbang 0,5 gram sediaan setelah itu diletakan tepat ditengah wadah kaca. Diatasnya diletakan kembali wadah kaca dan beban 50 gram dan didiamkan selama 1 menit setelah itu ditambahkan lagi beban setiap 1 menit sampai beban mencapai 150 gram. Setelah beban diangkat kemudian diukur diameter daya sebar sediaan.

**Pemeriksaan Daya Lekat Sediaan.** Pemeriksaan dilakukan menggunakan alat pengukur daya lekat. Sediaan ditimbang sebanyak 0,25 gram kemudian diletakan pada wadah kaca. Wadah tersebut kemudian ditarik oleh beban seberat 80 gram. Tepat ketika kaca bergeser dihitung sebagai kemampuan lekat sediaan. Hal ini dilakukan dengan 3-4 kali pengulangan.

**Uji Efektivitas Antiseptik.** Uji efektivitas antiseptik dilakukan dengan metode replika yang dimodifikasi yaitu metode *pre-post test control group design*. setelah melakukan kegiatan telapak tangan responden kemudian di *swab* menggunakan *cutton* yang sebelumnya sudah disterilkan dan dibasahi menggunakan NaCl. *Swab* dilakukan untuk mendapatkan suspensi bakteri tangan responden, sebelum menggunakan gel *hand sanitizer*. Setelah suspensi bakteri didapatkan kemudian diratakan secara zig-zag di atas media padat Nutrient Agar (NA) dan didiamkan selama 1 menit. Selanjutnya media diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam.

Setelah inkubasi, jumlah koloni bakteri dihitung menggunakan *colony counter*. Setelah itu diberikan sekitar 3 mL gel *hand sanitizer* dengan berbagai konsentrasi kemudian ditunggu hingga 3 menit setelah itu diratakan secara zig-zag di atas media padat Nutrient Agar (NA). Hal yang sama dilakukan kembali pada menit ke 5 untuk melihat waktu kerja paling efektif dari gel *hand sanitizer* tersebut. Media diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24 jam. Setelah inkubasi, jumlah koloni bakteri dihitung menggunakan *colony counter*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Destilasi Minyak Atsiri Daun Sereh.** Minyak atsiri daun sereh diperoleh dengan metode destilasi

air dan uap air. Metode ini dilakukan dengan meletakan daun sereh diatas saringan berlubang yang dibagian bawahnya terdapat air yang diisi sampai permukaannya tidak jauh dari bagian bawah saringan. Metode ini dapat menghasilkan minyak yang sekitar 1,5% dari jumlah sampel yang digunakan. Daun sereh yang digunakan sebanyak 14 kg dan menghasilkan minyak sebanyak 14 mL.

**Uji Pendahuluan Minyak Atsiri Daun Sereh.** Uji pendahuluan minyak atsiri daun sereh dilakukan dengan menggunakan uji *swab*. Berdasarkan uji yang dilakukan diketahui bahwa dengan konsentrasi 5% dapat menghasilkan daya hambat yang baik dimana pada media tidak terdapat pertumbuhan koloni bakteri. Bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* penghambatan bakteri terlihat dengan perubahan bentuk koloni yang terjadi seiring dengan penambahan konsentrasi yang dilakukan. Pengamatan gram dilakukan untuk memastikan bakteri yang tumbuh adalah bakteri yang diujikan, selain itu dilakukan pengamatan di bawah mikroskop dengan perbesaran 100 kali.

Pada penampakannya terlihat dinding sel bakteri yang tidak sempurna. Hal ini sesuai dengan teori Korenblum, dkk pada tahun 2013, yang menyatakan bahwa kandungan citral pada minyak atsiri daun sereh memiliki efek bakteriosidal dengan menghancurkan dinding sel dari bakteri. Perbedaan daya hambat bakteri pada kedua jenis bakteri tersebut dapat terjadi karena perbedaan morfologi antara kedua bakteri. Material penyusun dinding sel bakteri gram negatif sebagian besar adalah lipid, sedikit peptidoglikan dan membran luarnya berupa *bilayer*. Membran bagian dalam tersusun atas fosfolipid dan membran bagian luar tersusun atas lipopolisakarida yang bersifat nonpolar. Struktur ini lebih memudahkan untuk ditembus oleh bahan-bahan seperti minyak<sup>(4)</sup>.

Bakteri gram positif sebagian besar materi penyusun dinding selnya adalah peptidoglikan, sedikit lipid dan polisakarida (asam teikoat). Asam teikoat merupakan polimer larut air. Sifat larut air ini menunjukkan bahwa dinding sel bakteri gram positif bersifat lebih polar dibanding dengan gram negatif<sup>(5)</sup>.

Minyak yang digunakan sebagai zat aktif dalam penelitian ini lebih sulit dalam menembus dinding sel yang bersifat polar sehingga penghambatan pada bakteri gram positif tidak lebih baik dibandingkan pada bakteri gram negatif. Sementara Dimetil Sulfoksida (DMSO) yang digunakan sebagai pelarut atau pembawa minyak tidak memiliki efek antibakteri sehingga pertumbuhan bakteri dalam pelarut DMSO >300 koloni. Data jumlah koloni pada uji *swab* bakteri *E.coli* dan *S.aureus* menggunakan minyak atsiri daun sereh diperlihatkan pada Tabel 2.

**Tabel 2. Data jumlah koloni pada uji swab bakteri *E.coli* dan *S.aureus* menggunakan minyak atsiri daun sereh.**

Konsentrasi	Jumlah koloni <i>E.coli</i>			Jumlah koloni <i>S.aureus</i>		
	5'	10'	15'	5'	10'	15'
5%	0	0	0	41	7	0
10%	18	0	0	156	23	5
15%	0	0	0	18	0	0
20%	0	0	0	45	0	0
25%	0	0	0	42	0	0
DMSO	~	~	~	~	~	~

**Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer.** Bahan yang digunakan sebagai *gelling agent* adalah Hidroksi Propil Metil Cellulose (HPMC). HPMC merupakan turunan selulosa<sup>(6)</sup>. Propolen glikol dalam formula berfungsi sebagai humektan. Humektan dapat menjaga stabilitas sediaan dengan mengambil kelembaban yang terdapat disekitar kemudian mencegah kandungan air dalam sediaan menguap, selain itu humektan dapat menjaga kelembaban kulit ketika sediaan digunakan<sup>(7,8)</sup>. HPMC sebagai *gelling agent* memiliki kecepatan pelepasan obat yang baik selain itu juga memiliki daya sebar yang cukup luas<sup>(9)</sup>. Pengujian daya sebar ini bertujuan untuk melihat gambaran kemampuan sebaran gel ketika diaplikasikan pada kulit. Umumnya sediaan yang baik memiliki diameter daya sebar antara 5-7 cm<sup>(10)</sup>.

Ketiga sediaan memiliki daya sebar yang baik yaitu antara 5-7 cm dan bertahan sampai pada pengujian pada bulan kedua setelah sediaan diformulasi. Data ini menunjukkan bahwa hingga bulan kedua sediaan masih dapat menyebar dengan baik dipermukaan kulit. HPMC tidak menyebabkan penyumbatan pada pori-pori kulit dan memberi efek mendinginkan<sup>(11)</sup>.

Uji sifat fisik formula dengan konsentrasi 5 dan 10% memiliki pH yang kurang baik, kedua sediaan memiliki pH sediaan yang sedikit basa dan tidak sesuai dengan pH kulit. Kulit manusia memiliki pH pada rentang 4,5-7. Sediaan yang memenuhi persyaratan di atas adalah sediaan dengan konsentrasi 15% setelah didiamkan selama 1 bulan sampai 2 bulan.

Penambahan dapar diperlukan untuk dapat mempertahankan pH. Uji fisik yang terakhir dilakukan adalah pengujian daya lekat sediaan. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui lama sediaan dapat melekat di permukaan kulit. Persyaratan untuk uji daya lekat pada sediaan topikal adalah kurang dari 4 detik<sup>(12)</sup>. Ketiga formula memiliki daya lekat yang baik karena memiliki daya lekat yang sesuai dengan kriteria yaitu berkisar pada 1 detik. Hal ini terjadi karena HPMC memiliki sifat menyerap air seiring dengan bertambahnya waktu sehingga viskositas sediaan semakin lama akan semakin berkurang. Menurunnya viskositas sediaan ini akan mempengaruhi daya lekat sediaan pada kulit. Hasil uji sifat fisik sediaan gel antiseptik tangan diperlihatkan pada Tabel 3.

**Tabel 3. Uji sifat fisik sediaan gel antiseptik tangan.**

Uji Fisik	1 Hari			1 Bulan			2 Bulan		
	5%	10%	15%	5%	10%	15%	5%	10%	15%
Daya sebar (cm)	6,5	6,7	6,5	6	6	6	5,5	5	6
Daya lekat (detik)	1,15	1,28	1,35	1,30	1,73	1,28	1,30	1,30	1,48
pH	9	9	8	8	8	7	8	8	7

Data uji organoleptis diketahui bahwa sebagian besar responden kurang menyukai aroma yang dihasilkan oleh sediaan gel *hand sanitizer* minyak atsiri daun sereh. Aroma minyak atsiri daun sereh yang menyengat tidak dapat ditutupi oleh basis gel

yang digunakan. Komponen utama minyak atsiri daun sereh adalah monoterpen dan sitronelal yang memiliki gugus aldehid. Gugus ini akan mengalami aromatisasi bila teroksidasi sehingga menimbulkan aroma wangi yang khas<sup>(13)</sup>. Adanya penambahan bahan pewangi ke

dalam sediaan diharapkan dapat menutupi aroma khas minyak atsiri daun sereh.

Saran lainnya yang diberikan terutama dari kelompok responden siswa SD adalah warna sediaan. Warna kuning keruh dari minyak atsiri muncul ketika dicampurkan dengan basis gel yang digunakan. Semakin tinggi konsentrasi yang digunakan maka semakin pekat warna sediaan yang dihasilkan. Warna ini terlihat kurang menarik terutama bagi anak-anak sehingga perlu adanya penambahan zat pewarna. Data rata-rata uji organoleptis sediaan yang diberikan oleh siswa SD, mahasiswa dan pekerja diperlihatkan pada Tabel 4.

**Tabel 4. Data rata-rata uji organoleptis sediaan.**

Aspek uji	Responden	Konsentrasi		
		5%	10%	15%
Warna	SD	4	4	3
	Mahasiswa	3	3	3
	Pekerja	4	4	4
Aroma	SD	4	3	2
	Mahasiswa	3	3	2
	Pekerja	3	3	2
Konsistensi	SD	4	4	4
	Mahasiswa	4	4	4
	Pekerja	4	4	3

**Uji Efektivitas Antiseptik.** Uji efektivitas antiseptik dilakukan dengan metode replika yang dimodifikasi. Formulasi yang tepat kemudian diujikan menggunakan metode *swab* kepada responden. Responden di golongkan berdasarkan profesi dan tingkat aktivitas tangan yang berbeda. Kelompok 1, yaitu responden dengan aktivitas tangan rendah (mahasiswa). Kelompok ini dianggap mewakili kelompok dengan tingkat kegiatan menggunakan tangan paling sedikit. Responden yang dipilih adalah mahasiswa tingkat akhir pada Program Studi Farmasi Universitas Mataram. Kelompok 2, yaitu responden dengan aktivitas tangan sedang (pekerja). Kelompok pekerja yang dipilih sebagai sampel uji adalah satpam, petugas kebersihan, dan penjaga kantin. Kelompok ke 3, yaitu responden dengan aktivitas tangan tinggi (siswa kelas 6 SD).

Pengujian dilakukan menggunakan metode *pre-post control*. Responden akan diuji sebelum dan setelah menggunakan sediaan untuk melihat gambaran reduksi koloni bakteri yang disebabkan oleh formula gel *hand sanitizer* yang diberikan.

Responden yang telah selesai melakukan aktivitas hariannya kemudian dibuat suspensi bakteri pada tangan dengan mengoleskan *cutton* steril yang telah dibasahi menggunakan NaCl steril ke tangan responden. *Cotton* kemudian di *swab* pada media agar yang telah di beri label.

Uji *swab* dilakukan pada 3 waktu berbeda yaitu sebelum menggunakan formula, 3 menit setelah menggunakan formula dan 5 menit setelah menggunakan formula. Hal ini dilakukan untuk mengetahui waktu efektif yang dibutuhkan oleh formula untuk mencapai efek yang diinginkan. Diharapkan efek segera muncul setelah formula diaplikasikan ditangan. Dilihat pula konsentrasi yang optimal dalam mereduksi koloni bakteri yang terdapat di tangan. Pengujian tidak menganalisis jenis bakterinya, hanya dilakukan penghitungan jumlah koloni.

Data pada kelompok siswa SD pada Tabel 5, menit ke-3 terdapat perbedaan signifikan pada tiap formulanya. Terlihat dari nilai signifikansi data sama dengan 0,05 yang berarti formula memiliki daya hambat yang baik pada menit ke-3 untuk kelompok data siswa SD. Perbedaan yang signifikan juga tampak pada kelompok data yang lain yaitu kelompok pekerja dan mahasiswa, dimana nilai  $p < 0,05$ . Penurunan jumlah koloni bakteri mulai terjadi pada menit ke-3 dan tetap terjadi pada menit ke-5. Penurunan jumlah koloni pada menit ke-3 dan menit ke-5 terjadi secara signifikan. Signifikansi ini menandakan adanya penghambatan pertumbuhan bakteri yang disebabkan oleh penggunaan sediaan gel pembersih tangan minyak atsiri daun sereh.

Terdapat perbedaan signifikan pada kelompok data uji dengan konsentrasi 10% pada Tabel 6. Perbedaan tersebut terlihat dari nilai signifikansi data  $< 0,05$ . Perbedaan yang signifikan ini menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi 10% dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Hal ini dilihat dari sebelum dengan setelah menggunakan formula yang diberikan. Ketiga kelompok uji baik siswa SD, pekerja maupun mahasiswa memiliki perbedaan yang signifikan. Penghambatan bakteri terlihat sejak pengujian menit ke-3.

Berdasarkan Tabel 7, terdapat perbedaan signifikan pada kelompok data uji dengan konsentrasi 15%. Perbedaan tersebut terlihat dari nilai signifikansi data  $< 0,05$ . Perbedaan yang signifikan ini menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi 15% dapat menghambat pertumbuhan bakteri, dilihat dari sebelum dan setelah menggunakan formula yang diberikan. Penghambatan bakteri terlihat sejak pengujian menit ke-3.

**Tabel 5. Penurunan jumlah koloni bakteri pada konsentrasi 5%.**

Kelompok	Nilai P	
	3 menit	5 menit
SD	0.05	0.01
Pekerja	0.00	0.00
Mahasiswa	0.02	0.01

**Tabel 6. Penurunan jumlah koloni bakteri pada konsentrasi 10%.**

Kelompok	Nilai P	
	3 menit	5 menit
SD	0.08	0.00
Pekerja	0.00	0.00
Mahasiswa	0.02	0.00

**Tabel 7. Penurunan jumlah koloni bakteri pada konsentrasi 15%.**

Kelompok	Nilai P	
	3 menit	5 menit
SD	0.01	0.00
Pekerja	0.00	0.00
Mahasiswa	0.02	0.00

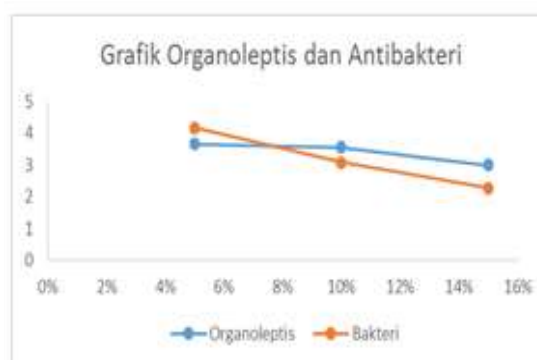
Berdasarkan data di atas dapat dilihat bahwa terdapat penurunan jumlah koloni antara sebelum menggunakan sediaan dan setelah menggunakan sediaan baik pada menit ke-3 maupun menit ke-5 dari masing-masing kelompok. Penurunan paling signifikan terjadi pada menit ke-3. Penurunan koloni bakteri ini menandakan adanya aktivitas antibakteri dari ketiga formula yang digunakan.

Selain pada penurunan jumlah koloni bakteri, terdapat juga perubahan ukuran dan bentuk koloni bakteri. Perubahan ini disebabkan pertumbuhan bakteri yang tidak sempurna karena adanya penghambatan oleh gel *hand sanitizer* yang digunakan. Hasil ini sesuai dengan teori dari Nursiah dkk pada tahun 2011 yang menyatakan bahwa *gelling agent* HPMC memiliki efek pelepasan zat serta kestabilan fisik yang baik<sup>(11)</sup>.

Pertumbuhan bakteri masih tetap terjadi meskipun terdapat penurunan jumlah koloni setelah penggunaan sediaan *hand sanitizer* pada tiap kelompok responden karena terdapat bakteri normal yang sulit lepas dari kulit. Lapisan lemak dan jaringan kulit yang mengeras membuat bakteri normal sulit untuk terlepas dari kulit

meski dengan menggunakan sabun maupun gel *hand sanitizer*<sup>(5)</sup>.

Konsentrasi gel yang diterima masyarakat dan memiliki daya hambat bakteri yang baik dapat dilihat pada Gambar 1. Berdasarkan gambar, dapat dilihat tingkat kesukaan dan daya hambat bakteri sediaan gel *hand sanitizer* minyak atsiri daun sereh berbanding terbalik. Semakin tinggi konsentrasi maka semakin rendah tingkat kesukaan masyarakat, namun efek antibakterinya semakin kuat.



**Gambar 1. Perbandingan tingkat kesukaan masyarakat dengan efek antibakteri sediaan gel handsanitizer minyak atsiri daun sereh.**

Diperlukan pemilihan konsentrasi yang dapat diterima masyarakat namun dapat membunuh bakteri dengan optimal. Berdasarkan titik perpotongan pada grafik dipilih sediaan gel *hand sanitizer* dengan konsentrasi 10% yang dapat diterima oleh masyarakat dan optimal untuk membunuh bakteri ditangan.

## SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa minyak atsiri daun sereh dapat membunuh bakteri *E.coli* pada konsentrasi 5%. Bakteri *S.aureus* mengalami penghambatan pertumbuhan dan penurunan jumlah koloni bakteri pada konsentrasi 10%. *Gelling agent* memiliki pengaruh terhadap efektivitas formula gel antiseptik tangan. HPMC yang digunakan sebagai *gelling agent* pada penelitian ini memiliki sifat fisik yang baik. Terlihat dari uji sifat fisik sediaan. Formula gel antiseptik tangan yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada tangan adalah 1gram HPMC, 15 gram propilen glikol, 0,1 gram metil paraben dan 100 mL aquades. HPMC digunakan sebagai *gelling agent*, propilen glikol dalam formula berfungsi sebagai humektan, metil paraben berfungsi sebagai pengawet dalam sediaan dan aquades digunakan sebagai pelarut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Block, S. Disinfection, sterilization and preservation. 4th Edition. Williams and Wilkins p; 2001.
2. Fedipe, D.O. Onifade, A.K. Antibacterial and toxicological properties of essential oils of *Cymbopogon citratus* Stapf and *Khaya ivorensis* Chev. International Journal of Innovative Reserch and Advanceed Studies (IJIRAS); 2015. 2(1).
3. Roshni, Choubey. Shikha, et al. In-vitro screening of antibacterial potential of essential oil of lemon grass (*Cymbopogon citratus*). Indian Journal of Tropical Biodiversity; 2015. 23(1).
4. Korenblum dkk. Antimicrobial action and anti-corrosion effect against sulfate reducing bacteria by lemongrass (*Cymbopogon citratus*) essential oil and its major component, the citral. Springer Open Journal; 2013.
5. Jawetz, EJ, JL & Adelberg, EA. Mikrobiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2005.
6. Rowe, R.C., PJ. Sheskey, dan ME Quinn. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th Edition. USA: Pharmaceutical Press; 2009. 326-329; 441-444; 592-594; 596-598.
7. Martin, A., dkk. Dasar-dasar farmasi fisik dalam ilmu farmasetik. Edisi Ketiga. Penerjemah: Yoshita. Jakarta: UI-Press; 1993. 1176-1182.
8. Barel, A dkk. Handbook of cosmetic science and technology. Third Edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2009. 233, 261-262.
9. Suardi, M., Armenia dan Anita, M. Formulasi dan uji klinik gel antijerawat benzoil peroksida-HPMC. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Udayana. Denpasar; 2008.
10. Garg, A., D. Aggarwal, S. Garg, dan A. K. Sigla. Spreading of semisolid formulation. USA: Pharmaceutical Technology; 2002. 84-104.
11. Nursiah, H dkk. Formulasi gel sari buah belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). Universitas Hasanuddin dan Universitas Muslim Indonesia Makassar. Majalah Farmasi dan Farmakologi; 2011. 15( 1) 5-9.
12. Ulaen dkk. Pembuatan salep anti jerawat dari ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb). Jurnal Ilmiah Farmasi; 2012. 3(2). 45-49.
13. Anggraeni, Ciptaningtyas Kenzi. Pemanfaatan daun serai sebagai bahan pembuatan *hand sanitizer* dalam bentuk gel dengan penambahan alkohol dan triklosan. Skripsi Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2018.

## Tingkat Kepuasan Pasien Swamedikasi Terhadap Pelayanan Informasi Obat di Apotek Pesisir Surabaya Timur

### (Satisfaction Level of Patients with Self Medication on Drug Information Services in Several Pharmacies of East Surabaya)

OKI NUGRAHA PUTRA\*, ANGELICA KRESNAMURTI, AKALILI YUNITA

Program Studi Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya

Diterima: 20 Mei 2019, Disetujui: 25 Agustus 2020

**Abstrak:** Apotek adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukan praktik kefarmasian oleh Apoteker. Salah satu bentuk pelayanan kefarmasian yang dilakukan di apotek adalah pelayanan swamedikasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui tingkat kepuasan responden swamedikasi terhadap pelayanan informasi obat di Apotek di daerah Pesisir Surabaya Timur, berdasarkan lima dimensi mutu pelayanan, yaitu kehandalan (*reliability*), ketanggapan (*responsiveness*), jaminan (*assurance*), empati (*emphaty*) dan keberwujudan (*tangibles*). Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* menggunakan instrumen kuesioner yang sudah tervalidasi. Sampel penelitian yakni pasien swamedikasi yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien swamedikasi dipilih secara *non random* dengan metode *consecutive sampling*. Pengambilan data dilakukan pada bulan Oktober - Desember 2018. Data dari kelima dimensi mutu pelayanan dianalisis dengan metode *SERVQUAL*. Didapatkan 100 pasien yang melakukan layanan swamedikasi yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil menunjukkan bahwa nilai rata-rata gap antara harapan dan kinerja ialah -0,36 dengan nilai gap terbesar ditunjukkan pada dimensi *reliability* yaitu -0,51. Pada tingkat kepuasan secara keseluruhan didapatkan hasil sebesar 89%. Kesimpulannya ialah tingkat harapan pasien swamedikasi lebih tinggi daripada tingkat kinerja layanan informasi obat yang diberikan oleh pihak apotek dengan tingkat kepuasan pasien yang tergolong baik.

**Kata kunci:** SERVQUAL, pasien swamedikasi, apotek.

**Abstract:** Pharmacy is a facility for pharmaceutical services conducted by pharmacists. One of pharmaceutical services performed at a pharmacy is swamedication services. The purpose of this study was to determine the level of satisfaction of swamedication patients in drug information services in several pharmacies in the East Surabaya Coastal Area, based on five dimensions of service quality, namely reliability, responsiveness, assurance, empathy and tangibles. This cross sectional study using a validated questionnaire instrument. The research sample is swamedication patients who meet the inclusion criteria. Swamedication patients were selected non-randomly by consecutive sampling method. Data retrieval was carried out in October-December 2018. Data from the five dimensions of service quality were analyzed by the SERVQUAL method. There were 100 patients who performed swamedication services that met the inclusion criteria. The results showed that the average gap between expectation and performance is -0.36 with the largest gap value indicated on the reliability dimension of -0.51. At overall satisfaction level, the results are 89%. The conclusion is that the level of expectations of swamedication patients is higher than the level of performance of drug information services provided by the pharmacy with a good level of patient satisfaction.

**Keywords:** Service quality, self-medicated, pharmacy.

---

\*Penulis korespondensi  
email: oki.nugraha@hangtuah.ac.id

## PENDAHULUAN

APOTEK adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukan praktik kefarmasian oleh Apoteker. Kegiatan apotek yang semula hanya berfokus pada pengelolaan obat sebagai komoditi menjadi pelayanan komprehensif yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Salah satu pelayanan kefarmasian di apotek ialah pelayanan obat non resep atau yang lebih dikenal dengan layanan swamedikasi<sup>(1)</sup>.

Di negara berkembang banyak penyakit yang diobati secara swamedikasi, karena umumnya biaya pelayanan kesehatan relatif mahal sehingga menyebabkan swamedikasi menjadi pilihan untuk menjaga kesehatan masyarakat<sup>(2)</sup>. Bentuk swamedikasi yang bertanggung jawab adalah penggunaan obat bebas secara tepat berdasarkan inisiatif pribadi pasien dengan bantuan tenaga kesehatan ahli<sup>(3)</sup>. Menurut Hasil Survei Sosial Ekonomi Nasional (SUSENAS) tahun 2014 menyebutkan bahwa penduduk Indonesia yang melakukan pengobatan swamedikasi sebesar 61,05%. Hal ini mengindikasikan bahwa penduduk Indonesia cukup tinggi dalam melakukan pengobatan swamedikasi<sup>(4)</sup>. Penelitian oleh Kartajaya *et al* menyebutkan bahwa alasan masyarakat Indonesia lebih sering melakukan pengobatan swamedikasi ialah karena penyakit yang dialaminya merupakan penyakit ringan, harga obat lebih murah serta obat yang mudah didapatkan di layanan kesehatan seperti apotek<sup>(5)</sup>.

Obat untuk swamedikasi di Indonesia meliputi obat-obat yang dapat digunakan tanpa resep, yakni obat wajib apotek (OWA), obat bebas terbatas dan obat bebas. Obat Wajib Apotek (OWA) pada dasarnya adalah obat keras yang dapat diserahkan oleh apoteker kepada pasien tanpa resep<sup>(6)</sup>. Swamedikasi biasanya dilakukan untuk mengatasi keluhan dan penyakit ringan yang banyak dialami masyarakat seperti demam, nyeri, pusing, batuk, influenza, sakit maag, kecacingan, diare, penyakit kulit dan lain-lain<sup>(7)</sup>.

Di dalam PP No. 51 Tahun 2009 Tentang Pekerjaan Kefarmasian pada pasal 1 telah disebutkan bahwa salah satu pekerjaan kefarmasian yang harus dilakukan apoteker adalah pelayanan informasi obat<sup>(8)</sup>. Dalam praktik layanan kesehatan, kepuasan pasien menjadi bagian integral dan menyeluruh dari kegiatan pelayanan kesehatan, artinya pengukuran tingkat kepuasan pasien menjadi kegiatan yang tidak dapat dipisahkan dari pelayanan kesehatan<sup>(9)</sup>. Salah satu indikator yang digunakan untuk mengevaluasi kualitas pelayanan di apotek adalah dengan mengukur tingkat kepuasan pasien.

Untuk mengetahui kepuasan terhadap mutu pelayanan dapat menggunakan metode *SERVQUAL* (*service quality*). *SERVQUAL* adalah perbedaan antara ekspektasi pelanggan terhadap kualitas pelayanan yang dirasakan. Model *SERVQUAL* yang digunakan untuk mengukur kepuasan terdiri dari lima dimensi yaitu : bukti fisik (*tangible*), kehandalan (*reliability*), ketanggapan (*responsiveness*), jaminan (*assurance*), dan kepedulian (*empathy*). Mutu pelayanan dikatakan baik dan memuaskan apabila jasa yang diterima sudah sesuai atau melebihi harapan pasien. Sebaliknya mutu pelayanan dikatakan buruk atau tidak memuaskan apabila pelayanan yang diterima lebih rendah dari apa yang diharapkan<sup>(10)</sup>.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian dengan mengevaluasi tingkat kepuasan pasien yang melakukan pengobatan swamedikasi terhadap kualitas informasi obat di apotek daerah Pesisir Surabaya Timur.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini ialah kuesioner dengan 22 item pernyataan yang disusun menggunakan skala likert, baik untuk pernyataan kinerja maupun harapan. Data yang digunakan ialah data primer yang diperoleh dari pengisian kuesioner yang sudah tervalidasi. Tempat penelitian dilakukan beberapa Apotek di daerah pesisir surabaya timur selama bulan Oktober hingga Desember 2018. Sampel pada penelitian adalah pasien yang melakukan swamedikasi di beberapa Apotek daerah Pesisir Timur Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi meliputi pasien berusia 18-60 tahun, mampu untuk membaca dan menulis, bersedia untuk mengisi kuesioner, serta pasien datang ke apotek dengan tidak menebus resep melainkan membeli obat atas keluhan yang timbul dan obat yang diberikan kepada pasien ialah golongan obat swamedikasi.

Teknik pengambilan sampel menggunakan *non probability sampling* dengan jenis *consecutive sampling* yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi. Besar sampel yang diperlukan pada penelitian ini dihitung dengan rumus Lameshow. Dengan mensubstitusikan  $Z = 1,96$ ,  $P = 0,5$  dan  $d = 0,1$ , didapatkan jumlah 100 pasien.

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Uji instrumen kuesioner yang dilakukan pada penelitian ini meliputi uji validitas dan reliabilitas dengan bantuan program SPSS versi 20.0.

Uji validitas kuesioner menggunakan korelasi *product moment* dan uji reliabilitas menggunakan koefisien reliabilitas *Alpha Cronbach*<sup>(11)</sup>. Analisis kualitas layanan ditunjukkan dengan kesenjangan atau gap antara nilai kinerja dan nilai harapan. Untuk mengukur rata-rata nilai tingkat kepuasan pasien dilakukan dengan cara membandingkan rata-rata nilai kinerja dengan rata-rata nilai harapan. Metode *servqual* digunakan untuk mengukur mutu pelayanan kefarmasian pada setiap dimensi berdasarkan nilai gap. Cara menghitung nilai *servqual* untuk setiap pernyataan adalah nilai kenyataan dikurangi dengan nilai harapan<sup>(12)</sup>.

$$\text{Skor } \textit{servqual} = \text{skor kenyataan} - \text{skor harapan}$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diperoleh 100 pasien yang melakukan swamedikasi di beberapa apotek daerah Pesisir Timur Surabaya. Pada penelitian ini digunakan 8 apotek sebagai tempat pengambilan sampel. Dari 100 pasien, 59% berjenis kelamin laki-laki dan 41% berjenis kelamin perempuan. Data demografi pasien ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Data demografi pasien swamedikasi.**

Karakteristik Responden	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	59	59
Perempuan	41	41
Umur (tahun)		
18-28	35	35
29-30	30	30
40-50	20	20
51-60	15	15

Hasil uji validitas kuesioner didapatkan nilai *r* hitung pada tiap *item* pernyataan lebih besar dari *r* tabel (0,4438) dan bernilai positif, maka tiap *item* pernyataan tersebut dinyatakan valid. Pada penelitian ini didapatkan nilai koefisien *alpha cronbach* kinerja sebesar 0,766 dan untuk harapan sebesar 0,767, lebih besar dari ( $\alpha = 0,60$ ) sehingga kuesioner sudah dinyatakan reliabel. Hasil nilai gap dari 22 pernyataan seperti ditunjukkan pada Tabel 2. Hasil analisis gap dari 5 dimensi dan tingkat kepuasan dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil analisis kepuasan dengan customer window seperti pada Gambar 1.

Pasien yang melakukan swamedikasi di beberapa apotek daerah Pesisir Surabaya Timur didapatkan distribusi frekuensi terbesar pada usia pasien 18-28 tahun sebanyak 35%. Pasien yang melakukan swamedikasi cenderung pada usia dewasa muda dikarenakan mereka mulai bertanggung jawab untuk menentukan pilihan terhadap dirinya sendiri dan kebanyakan dari mereka memilih melakukan swamedikasi karena ingin mendapatkan pengobatan yang tepat terkait penyakit ringan yang dideritanya.

**Tabel 2. Nilai gap pada 22 pernyataan kuesioner.**

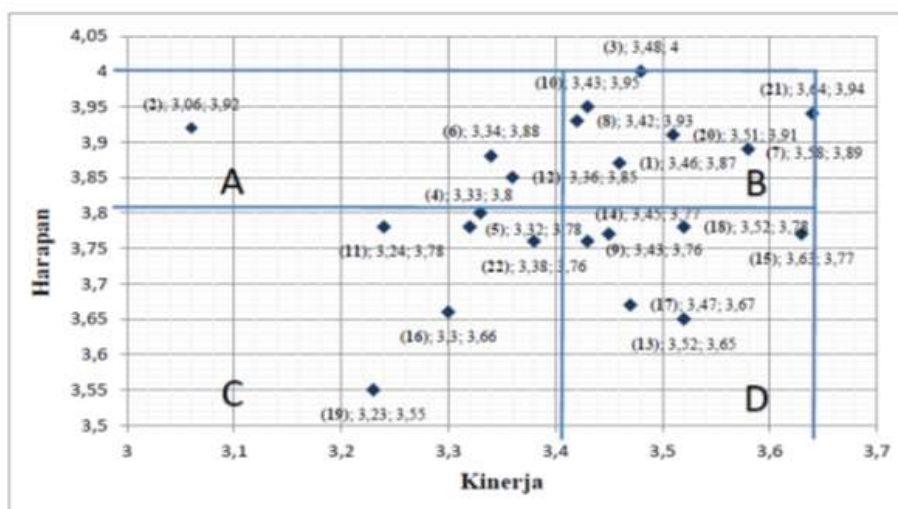
Dimensi	Indikator	Skor kinerja	Skor harapan	Gap
<i>Reliability</i> (Kehandalan)	1. Petugas memberi informasi tentang nama obat	3,46	3,87	-0,41
	2. Petugas memberi informasi tentang dosis obat	3,06	3,92	-0,86
	3. Petugas memberi informasi tentang cara pemakaian obat	3,48	4,00	-0,52
	4. Petugas memberi informasi tentang cara penyimpanan obat	3,33	3,80	-0,47
	5. Adanya informasi tentang tindakan yang harus dilakukan terhadap obat yang tersisa	3,32	3,78	-0,46
	6. Petugas menyampaikan tentang efek samping yang timbul setelah minum obat	3,34	3,88	-0,54



	7. Pelayanan informasi obat menggunakan bahasa yang bisa dimengerti responden	3,58	3,89	-0,31
	8. Petugas memberi informasi aktivitas apa saja yang perlu dihindari berkaitan dengan penggunaan obat	3,42	3,93	-0,51
	9. Petugas menjawab dengan cepat dan tanggap saat melayani responden	3,43	3,76	-0,33
<i>Responsiveness</i> (Ketanggapan)	10. Petugas memberi informasi obat secara tertulis bila responden kurang begitu paham	3,43	3,95	-0,52
	11. Petugas memberikan peragaan obat tanpa responden harus meminta	3,24	3,78	-0,54
	12. Setiap keluhan responden diatasi dengan cepat	3,36	3,85	-0,49
<i>Emphaty</i> (Empati)	13. Petugas di Apotek memakai pakaian yang rapi	3,52	3,65	-0,13
	14. Informasi obat diberikan tanpa responden harus meminta	3,45	3,77	-0,32
	15. Petugas bersikap ramah serta sopan dalam memberikan informasi obat	3,63	3,77	-0,14
<i>Tangible</i> (Bukti Keberwujudan)	16. Tersedianya Ruangan khusus untuk pelayanan informasi obat	3,30	3,66	-0,36
	17. Ruangan pelayanan informasi obat nyaman	3,47	3,67	-0,20
	18. Petugas memberikan aturan pakai yang mudah di mengerti	3,52	3,78	-0,26
	19. Tersedianya informasi obat dalam bentuk brosur	3,23	3,55	-0,32
<i>Assurances</i> (Jaminan)	20. Informasi obat yang diberikan akurat serta bisa dipertanggung jawabkan	3,51	3,91	-0,40
	21. Petugas memiliki pengetahuan serta kemampuan yang mencukupi dalam memberikan informasi obat	3,64	3,94	-0,30
	22. Adanya jaminan jika terjadi kesalahan dalam pelayanan informasi obat	3,38	3,76	-0,38

Tabel 3. Hasil rata-rata analisis gap dan tingkat kepuasan.

Dimensi	Rata-rata kinerja	Rata-rata harapan	$\Sigma$ gap	Kepuasan
<i>Reliability</i>	3,37	3,88	-0,51	0,86
<i>Responsiveness</i>	3,36	3,83	-0,47	0,87
<i>Emphaty</i>	3,53	3,73	-0,20	0,94
<i>Tangibles</i>	3,38	3,66	-0,28	0,92
<i>Assurances</i>	3,51	3,87	-0,36	0,90
Rata-rata	3,43	3,79	-0,36	0,89



Gambar 1. Jendela pelanggan (customer window) pelayanan swamedikasi.

Jenis kelamin pasien terbanyak pada penelitian ini yaitu perempuan sebanyak 59%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Merisya yang menyatakan bahwa pasien swamedikasi lebih banyak pada jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 56,25%<sup>(13)</sup>. Mutu pelayanan dan kepuasan pasien ditentukan oleh persepsi pasien. Oleh sebab itu mutu pelayanan dan kepuasan merupakan perasaan subjektif dari setiap pasien<sup>(14)</sup>.

Dari hasil pengolahan data dengan perhitungan *servqual* didapatkan 22 pernyataan yang seluruhnya bernilai negatif. Berdasarkan pada Tabel 3, dapat dilihat bahwa rata-rata untuk nilai harapan sebesar 3,43 dan untuk nilai kinerja didapatkan 3,79, dengan nilai rata-rata gap sebesar -0,36.

Dari hasil yang didapatkan, bahwa dimensi *reliability* memberikan nilai gap negatif yang paling besar, yaitu -0,51 dan dimensi *emphaty* memberikan nilai gap negatif yang paling kecil, yakni -0,20. Hal ini menunjukkan bahwa harapan relatif tinggi dibandingkan dengan kinerja, artinya pasien mengharapkan kualitas layanan informasi obat untuk pasien swamedikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kinerja yang diberikan oleh staf di apotek. Tingkat kepuasan pasien terbesar diberikan pada dimensi *emphaty* sebesar 94%, dan yang paling kecil pada dimensi *reliability* sebesar 86%. Secara keseluruhan, rata-rata untuk tingkat kepuasan pasien yakni sebesar 89 % dan dikategorikan dalam kriteria sangat baik (*excellent*)<sup>(15)</sup>.

Dimensi pertama yaitu kehandalan (*reliability*). Pentingnya dimensi ini adalah kemampuan untuk memberikan pelayanan dengan tepat waktu dan memuaskan<sup>(16)</sup>. Pada salah satu pernyataan pada dimensi ini ialah "apoteker memberi informasi tentang

*dosis obat*", dihasilkan nilai gap yang paling besar yaitu -0,86. Hal ini menunjukkan bahwa harapan pasien cukup besar agar setiap kali pasien melakukan swamedikasi di apotek, apoteker senantiasa memberikan informasi tentang dosis obat. Hal ini dikarenakan jika pasien tidak mendapat informasi yang jelas tentang dosis obat maupun aturan pakainya, maka besar kemungkinan efek terapi akan sulit tercapai.

Dimensi kedua yaitu ketanggapan (*Responsiveness*). Pentingnya dimensi ini adalah kemampuan membantu para pelanggan dan memberikan pelayanan dengan tanggap<sup>(16)</sup>. Salah satu pernyataan pada dimensi ini ialah "Petugas memberikan peragaan obat tanpa pasien harus meminta", didapatkan nilai gap yang paling besar yaitu -0,54. Hal ini menggambarkan bahwa pasien mengharapkan saat dilakukan konseling, apoteker dapat melakukan peragaan obat khususnya obat dengan pemakaian khusus, misal inhaler, supositoria, agar lebih mudah diingat dan dipahami oleh pasien. Menurut Azzopardi, pada tahap *Patient Assesment* untuk pasien swamedikasi dilakukan dengan metode WWHAM. Metode WWHAM meliputi W (*Who*) yaitu untuk siapa obat tersebut ; W (*What Symptoms*) yaitu gejala apa yang dirasakan ; H (*How Long*) yaitu Sudah berapa lama gejala tersebut berlangsung ; A (*Action*) yaitu tindakan apa yang sudah dilakukan untuk mengatasi gejala tersebut ; M (*Medicine*) yaitu obat apa saja yang sedang digunakan oleh pasien<sup>(11)</sup>.

Dimensi yang ketiga yaitu empati (*emphaty*). Pentingnya dimensi ini adalah mencakup kemudahan dalam berkomunikasi yang baik dan memahami kebutuhan para pelanggan<sup>(16)</sup>. Salah satu pernyataan pada dimensi ini ialah "Informasi obat diberikan tanpa pasien harus meminta", dihasilkan nilai gap yang paling besar yaitu

-0,32. Hal ini menunjukkan bahwa pasien mengharapkan apoteker senantiasa untuk memberikan informasi obat kepada pasien swamedikasi tanpa harus meminta. Hal ini tentunya untuk menjamin bahwa pasien akan menggunakan obat dengan benar.

Dimensi yang keempat yaitu bukti langsung (*Tangible*). Pentingnya dimensi ini meliputi fasilitas fisik, perlengkapan, pegawai dan sarana komunikasi<sup>(16)</sup>. Salah satu pernyataan pada dimensi ini ialah “*Tersedianya ruangan khusus untuk pelayanan informasi obat*”, dihasilkan nilai gap yang paling besar yaitu -0,36. Hal ini mengindikasikan bahwa pasien mengharapkan tersedianya ruangan khusus di apotek untuk melakukan layanan atau konseling obat. Hal ini dimaksudkan agar pasien merasa privasi mereka dapat terjaga ketika menyampaikan keluhan penyakit yang dirasakannya, sehingga apoteker dapat melakukan pemberian informasi obat dengan lebih baik dan pasien akan merasa lebih nyaman.

Dimensi yang kelima yaitu Jaminan (*Assurance*). Pentingnya dimensi adalah mencakup kemampuan, kesopanan dan sifat dapat dipercaya, bebas dari bahaya, risiko dan keragu-raguan<sup>(16)</sup>. Salah satu pernyataan pada dimensi ini ialah “*Informasi obat yang diberikan akurat serta bisa dipertanggung jawabkan*”, nilai gap yang dihasilkan paling besar yaitu -0,40. Hal ini mengindikasikan bahwa pasien senantiasa mengharapkan bahwa informasi obat yang diberikan oleh apoteker saat melakukan pelayanan swamedikasi yaitu informasinya akurat, tidak bias, dan dapat dipercaya. Hal ini tentunya agar pasien merasa aman dan dapat mengikuti instruksi terkait terapi yang diberikan oleh apoteker.

Salah satu cara untuk melihat mutu pelayanan juga dapat digunakan *customer window*. *Customer window* digunakan untuk melihat item pernyataan-pernyataan pada kuesioner yang mana dipertahankan dan mana yang tidak. Kuadran pertama adalah kuadran A yang berada dititik kiri atas. Kuadran ini disebut kuadran “prioritas utama” yang berisi indikator yang diharapkan oleh pasien namun kinerja pelayanan kefarmasiannya rendah maka menjadi prioritas utama untuk di perbaiki. Pernyataan nomer 2, 6, dan 12 masuk dalam kuadran A seperti pada gambar 1. Informasi-informasi tersebut dirasakan sangat penting untuk diketahui oleh pasien. Namun pada kenyataannya pasien menilai selama ini pemberian informasi-informasi tersebut di apotek masih sangat kurang. Kuadran kedua adalah kuadran B yang berada dititik kanan atas. Kuadran ini disebut kuadran “dipertahankan” yang berisi indikator yang diharapkan oleh pasien dan kinerja pelayanan kefarmasiannya tinggi maka indikator di kuadran ini perlu dipertahankan. Pernyataan nomer 1, 3, 7, 8, 10, 20 dan 21 masuk dalam kuadran B seperti pada gambar

1. Hal ini menunjukkan bahwa dalam indikator tenaga kesehatan khususnya apoteker telah menjalannya tugasnya dengan baik sesuai dengan pedoman pelayanan kefarmasian di apotek.

Kuadran ketiga adalah kuadran C yang berada dititik kiri bawah. Kuadran ini disebut kuadran “prioritas rendah” berisi indikator yang diharapkan oleh pasien dan kinerja pelayanan kefarmasiannya rendah maka indikator di kuadran ini perlu diperbaiki. Pernyataan nomer 4, 5, 11, 16, dan nomer 19 masuk dalam kuadran C seperti pada gambar 1. Hal-hal tersebut penting dilakukan oleh apoteker untuk menjamin kebenaran penggunaan obat oleh pasien. Namun pasien menganggap hal-hal tersebut tidak penting, yang menunjukkan bahwa hal-hal yang dianggap penting oleh apoteker belum tentu penting bagi pasien. Kurangnya edukasi tentang obat dapat menjadi salah satu faktor yang berperan. Karena itu peran apoteker untuk meningkatkan kinerja pada faktor-faktor tersebut harus dilakukan agar pasien merasakan manfaat yang sebenarnya.

Kuadran keempat adalah kuadran D yang berada dititik kanan bawah. Kuadran ini disebut kuadran “berlebihan” berisi indikator yang kurang diharapkan oleh pasien dan kinerja petugas pelayanan kefarmasiannya tinggi maka indikator yang termasuk dalam kuadran ini dirasa berlebihan oleh pasien. Pernyataan nomer 9, 13, 14, 15, 17, dan 18 masuk dalam kuadran D seperti pada gambar 1. Pada indikator ini, pasien menilai kurangnya manfaat terhadap pelayanan yang diberikan apotek tersebut. Hal ini berdampak kurang menguntungkan bagi apotek karena pelayanan yang diberikan tersebut dapat meningkatkan biaya operasional dan pelayanan dari apotek itu sendiri.

Penelitian oleh Vira *et al* menyebutkan bahwa persepsi pasien tentang layanan konsultasi swamedikasi oleh apoteker di apotek tergolong dalam kategori kurang baik, sementara untuk persepsi pasien terkait saran serta peran apoteker di apotek dalam layanan swamedikasi tergolong cukup baik<sup>(17)</sup>. Penelitian oleh Ellya *et al* menyebutkan bahwa pelayanan swamedikasi sudah cukup baik di apotek di kota Gresik. Variabel yang menurut pasien tidak penting yang meliputi informasi tentang efek samping dan interaksi obat sebaiknya tetap diberikan oleh apoteker di apotek sebagai bentuk pelayanan kefarmasian yang bertanggung jawab<sup>(18)</sup>. Penelitian lain oleh Baroroh *et al* menunjukkan bahwa konsumen apotek di kota Yogyakarta puas terhadap pelayanan kefarmasian dalam dimensi *Tangible* dan *Empathy*, sedangkan pada dimensi *Assurance*, *Responsiveness* dan *Reliability* pasien kurang puas karena pasien beranggapan kinerja apotek masih rendah dibandingkan harapan konsumen<sup>(19)</sup>.

Sebagaimana tercantum dalam Peraturan Menteri Kesehatan No. 73 tahun 2016 tentang standar pelayanan kefarmasian di apotek serta Peraturan Pemerintah No.51 tahun 2009 tentang pekerjaan kefarmasian yang menyebutkan bahwa salah satu standar pelayanan kefarmasian di apotek ialah pelayanan farmasi klinik yang meliputi kegiatan pelayanan informasi obat (PIO) dan konseling. Kegiatan tersebut dapat dilakukan baik untuk layanan resep maupun non resep yang dalam hal ini ialah layanan swamedikasi. Pada hasil penelitian ini, meskipun tingkat harapan pasien swamedikasi terhadap layanan informasi obat lebih besar daripada tingkat kinerja yang diberikan oleh apoteker di apotek, akan tetapi tingkat kepuasan pasien swamedikasi tergolong baik. Hal ini tentunya dapat dijadikan sebagai acuan oleh apoteker di apotek untuk lebih meningkatkan kinerja layanan informasi obat kepada pasien swamedikasi yang bertujuan untuk mencapai efek terapi yang diharapkan serta meminimalkan risiko timbulnya efek samping obat yang tidak diharapkan.

Keterbatasan penelitian ini ialah jumlah apotek yang diambil sebagai sampel penelitian relatif masih sedikit yang belum mewakili populasi secara keseluruhan di daerah Pesisir Surabaya Timur serta belum dilakukan analisis lebih lanjut faktor-faktor yang mempengaruhi kepuasan pasien swamedikasi. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan memperbanyak jumlah apotek agar hasil yang didapatkan dapat mewakili populasi serta dilakukan analisis lanjutan terkait faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat kepuasan pasien.

### SIMPULAN

Secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa kualitas pelayanan informasi obat pada pasien swamedikasi di apotek Pesisir Surabaya Timur termasuk dalam klasifikasi gap negatif dengan rata-rata gap sebesar  $-0,36$  dengan tingkat kepuasan pasien yang tergolong baik sebesar 89%.

### DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Kesehatan RI. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian Di Apotek. Jakarta.
- Phalke VD, Phalke DB, Durgawale PM. Self-medication practices in rural Maharashtra. *Indian J Community Med.* 2006. 31(1); 34-5.
- Hernandez-Juyol M, Job-Quesada JR. Dentistry and self-medication: A current challenge. *Med Oral.* 2002;7:344-7.
- Badan Pusat Statistik, 2016. SistemInformasiRujukanStatistik. <https://sirusa.bps.go.id/index.php?=istilah/view&id=1686>. Diakses tanggal 18 Agustus 2020.
- Kartajaya, H., Taufik., Mussry, J., Setiawan, I., Asmara, B., Winasis, N.T., 2011. Self-Medication. Who Benefit and Who Is At Loss. Mark Plus Insight, Indonesia.
- Keputusan Menteri Kesehatan RI No.1176/Menkes/SK/X/1999 Tentang Daftar Obat Wajib Apotik No.3.
- Departemen Kesehatan. 2006. Pedoman Penggunaan Obat Bebas Dan Bebas Terbatas, Dirjen Bina Kefarmasian dan Alkes, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian. Jakarta.
- Pohan I. Jaminan Mutu Layanan Kesehatan: Dasar-dasar pengertian & penerapan. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG. 2007.
- Kotler P. Marketing Management: Edisi Milenium. New Jersey: Prentice Hall. International, Inc. 2000.
- Azzopardi, Lilian M. Validation Instrumen for Community Pharmacy (Pharmaceutical Care for the Third Millenium). New York. Pharmaceutical Product Press. 2000.
- Tjiptono Fandy, Gregorius Chandra. Service Quality and Satisfaction. Andi. Yogyakarta. 2005.
- Merisya Hermawaty. Kepuasan pasien terhadap pelayanan informasi obat pada swamedikasi (Studi di beberapa Apotek wilayah Surabaya Timur) (Skripsi). Fakultas Farmasi Universitas Airlangga; 2007.
- Sari I. Manajemen pemasaran usaha kesehatan, Nuha Medica, Yogyakarta. 2010.
- Arikunto S, Jabar CSA. Evaluasi program pendidikan pedoman teoritis praktek bagi mahasiswa dan praktisi pendidikan. Jakarta 2009. PT. Bumi Askara; 2009. p.141.
16. Parasurman, Zeithaml, Berry. SERVQUAL : A Multiple Item Scale for Measuring Consumer Perceptions of Servqual quality. *Journal of Retailing,* 1998; 12-40.
- Vira Chandra Dewi, Doddy de Queljoe, Lisa Aditama. Persepsi pasien terhadap pelayanan swamedikasi oleh apoteker di beberapa apotik wilayah sidoarjo. *Calypra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya,* 2015, 4(2).
- Ellya Agustin Anggraini, Yunita Nita, Soemiati. Kinerja apotek dan harapan klien swamedikasi pada pelayanan kefarmasian di apotek wilayah kota gresik. *Majalah Farmasi Airlangga,* 2009, 7(2):10-6.
- Farida Baroroh. Evaluasi kepuasan konsumen terhadap pelayanan kefarmasian di apotek kota Yogyakarta. *Pharmaciana,* 2014, 4(2): 135-41.

## Uji Aktivitas Antiinflamasi *In Vitro* *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith dengan Metode Stabilisasi Membran Sel Darah Merah

### (In Vitro Antiinflammatory Activity of *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith by Hrbc Membrane Stabilization Method )

ADRYAN FRISTIOHADY<sup>1\*</sup>, WAHYUNI<sup>1</sup>, FADHLIYAH MALIK<sup>1</sup>, NURJEDDAH FARIANE<sup>1</sup>, MUHAMMAD ILYAS Y<sup>1,2</sup>, MENTARRY BAFADAL<sup>1</sup>, SAHIDIN I<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kendari 93232, Sulawesi Tenggara, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi DIII Analis Kesehatan, Politeknik Bina Husada Kendari, Kendari 93232, Sulawesi Tenggara, Indonesia

Diterima: 11 Juni 2019, Disetujui: 27 September 2020

**Abstrak:** *Wualae* (*Etilingera elatior* (Jack) R. M. Smith) merupakan tanaman yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional di Sulawesi Tenggara. Buah *wualae* mengandung flavonoid, tanin, dan terpenoid yang memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol buah *wualae* dengan metode stabilisasi membran sel darah merah. Kontrol positif yang digunakan adalah natrium diklofenak dengan dengan berbagai variasi konsentrasi yaitu 250 ppm; 500 ppm; 750 ppm; 1000 ppm; 1250 ppm; dan 1500 ppm. Sampel juga memiliki variasi konsentrasi yang sama. Dari hasil penentuan aktivitas antiinflamasi sampel didapatkan hasil sebagai persentase stabilitas dan hemolisis ekstrak etanol buah *wualae* terhadap membran sel darah merah 57,75% dan 42,25% (250 ppm), 66,71% dan 33,29% (500 ppm), 74,10% dan 25,90% (750 ppm), 75,72% dan 24,28% (1000 ppm), 79,87% dan 20,13% (1250 ppm), dan 84,89% dan 15,11% (1500 ppm). Jika dibandingkan dengan persentase stabilitas dan hemolisis natrium diklofenak yaitu 62,61% dan 37,39% (250 ppm), 66,71% dan 33,29% (500 ppm), 71,02% dan 28,98% (750 ppm), 72,10% dan 27,90% (1000 ppm), 73,94% dan 26,06% (1250 ppm), 76,63% dan 23,37% (1500 ppm). Data ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah *wualae* berpotensi sebagai antiinflamasi karena memiliki persentase stabilitas dan hemolisis yang identik dengan kontrol positif.

**Kata kunci:** Antiinflamasi, *wualae*, membran sel darah merah.

**Abstract:** *Wualae* (*Etilingera elatior* (Jack) R. M. Smith) is plant that traditionally used as traditional medicine in Southeast Sulawesi. It contains flavonoids, tannins, and terpenoids that act as anti-inflammatory. The study aims to investigate the anti-inflammatory activity of ethanolic extract of *wualae* by stabilizing human red blood cell (HRBC) membrane. Hemolysis and stability due to oxidative induction and hypotonic solutes are used as measures of anti-inflammatory activity. The positive controls used in this study were diclofenac sodium with various concentrations of 250 ppm; 500 ppm; 750 ppm; 1000 ppm; 1250 ppm; and 1500 ppm. Sample was also having similar identical concentration. According to the results of stability and hemolysis percentage of *E. elatior* fruit ethanol extract to HRBC were 57,75% and 42,25% (250 ppm), 66,71% and 33,29% (500 ppm), 74,10% and 25,90% (750 ppm), 75,72% and 24,28% (1000 ppm), 79,87% and 20,13% (1250 ppm), and 84,89% and 15,11% (1500 ppm). Compared with diclofenac sodium stability and hemolysis percentage were 62,61% and 37,39% (250 ppm), 66,71% and 33,29% (500 ppm), 71,02% and 28,98% (750 ppm), 72,10% and 27,90% (1000 ppm), 73,94% and 26,06% (1250 ppm), 76,63% and 23,37% (1500 ppm). These data suggest that the ethanolic extract of *wualae* is potentially have activity as anti-inflammatory.

**Keywords:** Antiinflammatory, *wualae*, red blood cell membrane.

---

\*Penulis korespondensi  
email: adryanfristiohady@uho.ac.id

## PENDAHULUAN

INDONESIA merupakan salah satu negara mega *bio-diversity* dengan jumlah tanaman obat sekitar 40.000 jenis, namun baru sekitar 2,5% yang telah dieksplorasi dan dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Tingginya nilai medis tumbuhan obat dan keanekaragaman tumbuhan di Indonesia menyebabkan ramuan herbal menjadi alternatif pengobatan mengingat efek samping dari ramuan herbal lebih sedikit<sup>(1)</sup>.

Salah satu tumbuhan obat adalah *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith. Tanaman ini merupakan tanaman yang termasuk genus dari *Zingiberaceae* yang diperkirakan 57 - 100 spesies terdistribusi mulai dari India, Burma, Thailand, China, Malaysia, Polynesia, Australia dan Indonesia<sup>(2)</sup>. Tanaman *Etilingera* di Indonesia sering digunakan sebagai obat demam, batuk, mengobati sakit telinga, dan menyembuhkan luka. Tanaman *Etilingera elatior* secara lokal di Sulawesi Tenggara biasa disebut *wualae*<sup>(3)</sup>.

Penelitian sebelumnya menyatakan buah *wualae*, mengandung steroid, alkaloid, polifenol, flavonoid, tanin, dan minyak atsiri. Kandungan flavonoid ekstrak buah *wualae* bermanfaat sebagai antioksidan, agen vasodilatasi, antibakteri, dan antiradang (antiinflamasi)<sup>(4)</sup>.

Dalam melakukan pengujian anti inflamasi, terdapat beberapa metode yang dapat dilakukan. Metode itu dapat bersifat *in vivo* maupun *in vitro*. Pengujian *in vivo* dilakukan dengan penginduksian zat penyebab inflamasi pada hewan uji, sedangkan pengujian *in vitro* tidak menggunakan hewan uji. Salah satu metode *in vitro* yang digunakan untuk menguji aktivitas anti inflamasi dari ekstrak *wualae* adalah dengan metode stabilisasi membrane sel darah merah (eritrosit)<sup>(5)</sup>. Pada penelitian ini bertujuan menentukan aktivitas anti inflamasi ekstrak etanol buah *wualae* (*Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith) dengan metode stabilisasi membran sel darah merah secara *in vitro*.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Sampel buah *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith diperoleh dan dikumpulkan di desa Sambeani, Kecamatan Abuki, Provinsi Sulawesi Tenggara dan darah yang diperoleh dari probandus, NaCl, dinatrium hidrogen fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{HO}$ ), natrium dihidrogen fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{HO}$ ), Na diklofenak, HCl, etanol 96%,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 M), pereaksi Dragendorff, pereaksi Lieberman-Bourchard, asam asetat anhidrat,  $\text{FeCl}_3$  (1%), kloroform, akuades, NaCl 0,9% (pengganti larutan isosalin),

reagen sianmet hemoglobin, dan pereaksi eosin.

**Alat.** Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah rotary vacuum evaporator (Rotavapor, Buchi®), blender (Philips), timbangan analitik (Precisa®), gelas ukur (pyrex), hot plate (Stuart®), autoklaf (wisecrave®), erlenmeyer (Pyrex®), corong (Pyrex®), tabung reaksi (Pyrex®), gelas kimia (Pyrex®), labu takar (Pyrex®), sentrifuge (Boeco®), aluminium foil, kertas saring, tabung sentrifuge, spatula, batang pengaduk, pipet tetes, mikropipet 1000 µL (Eppendorf®), jarum dan spuit, oven (Froilabo®), seperangkat alat photometer 5010, pH meter (Jenway®), vortex (Bio-Rad®), dan toples kaca.

**METODE. Ekstraksi.** Metode ekstraksi yang digunakan yaitu metode maserasi. Serbuk buah *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith dimaserasi dengan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:10. Pemisahan residu dilakukan selama 3 hari, lalu disaring dan diperoleh filtrat. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu maksimal 60 °C hingga diperoleh ekstrak kental etanol buah *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith dan dihitung nilai rendamennya<sup>(6)</sup>.

**Karakterisasi Ekstrak.** Karakterisasi ekstrak meliputi penetapan sari larut air, sari larut etanol, penetapan kadar air, dan kadar abu.

**Penetapan Sari Larut Air.** Lebih kurang ditimbang 5 g ekstrak dimasukkan ke dalam botol bertutup dan dimaserasi selama 24 jam dengan 100 mL air, kemudian dikocok dengan menggunakan shaker selama 6 jam kemudian disaring. Hasil saringan diambil 20 mL filtrat dan masukkan ke dalam cawan yang sudah ditara. Cawan dipanaskan pada suhu 110 °C sampai berat konstan<sup>(7)</sup>.

**Penetapan Sari Larut Etanol.** Lebih kurang ditimbang 5 g ekstrak dimasukkan ke dalam botol bertutup dan dimaserasi selama 24 jam dengan 100 mL etanol 96%, kemudian dikocok dengan menggunakan shaker selama 6 jam kemudian disaring. Hasil saringan diambil 20 mL filtrat dan masukkan ke dalam cawan yang sudah ditara. Cawan dipanaskan pada suhu 110 °C sampai berat konstan<sup>(7)</sup>.

**Penetapan Kadar Air.** Kadar air ditentukan dengan menimbang 3 g sampel. Sampel dimasukkan ke dalam oven pada suhu 105 °C selama 3-5 jam, kemudian dikeluarkan dari oven dan didinginkan dalam desikator selama 30 menit, setelah itu sampel ditimbang. Perlakuan ini dilakukan beberapa kali hingga berat sampel konstan<sup>(7)</sup>.

**Penetapan Kadar Abu.** Sebanyak 1 g ekstrak ditimbang dengan seksama ke dalam krus dan ditimbang dahulu ( $A_0$ ), dipijarkan perlahan-lahan, kemudian suhu dinaikkan secara bertahap hingga  $600 \pm 25$  °C

sampai bebas karbon, selanjutnya didinginkan dalam desikator serta ditimbang berat abu ( $A_1$ ). Kadar abu dihitung dalam persen terhadap berat sampel awal<sup>(8)</sup>.

**Skrining Fitokimia.** Skrining fitokimia dilakukan terhadap ekstrak kasar yang telah diperoleh. Uji penapisan fitokimia yang dilakukan meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid. Berikut prosedur masing-masing pengujian.

**Identifikasi Senyawa Alkaloid.** Sebanyak 1 g ekstrak dimasukkan dalam tabung reaksi lalu dilarutkan dengan etanol, kemudian ditambahkan HCl 1 mL dan ditambahkan 2-3 tetes pereaksi Dragendorff. Hasil uji positif diperoleh bila terbentuk endapan coklat atau merah hingga jingga<sup>(9)</sup>.

**Identifikasi Senyawa Flavonoid.** Sebanyak 1 gram ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian dilarutkan dengan etanol, kemudian ditambahkan 0,5 mL HCl pekat dan 0,2 gram serbuk magnesium. Terbentuk warna merah atau merah jingga menunjukkan adanya flavonoid<sup>(9)</sup>.

**Identifikasi Senyawa Saponin.** Sebanyak 1 g ekstrak dimasukkan dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan air hangat lalu dikocok vertikal selama 10 detik, kemudian dibiarkan selama 10 detik. Pembentukan busa setinggi 1-10 cm yang stabil selama tidak kurang dari 10 menit, menunjukkan adanya saponin<sup>(9)</sup>.

**Identifikasi Senyawa Tanin.** Sebanyak 1 gram ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi lalu dilarutkan dengan etanol, kemudian ditambahkan 1 mL larutan  $FeCl_3$  1%. Golongan tanin positif bila terbentuk warna hijau ungu atau kehitaman<sup>(9)</sup>.

**Identifikasi Senyawa Triterpenoid.** Uji triterpenoid dilakukan dengan reaksi Lieberman-Buchard. Sebanyak 1 g ekstrak dilarutkan dengan etanol, kemudian ditambahkan 0,5 mL asam asetat anhidrat, selanjutnya ditambahkan 2 mL asam sulfat pekat melalui dinding tabung. Terbentuknya warna merah menunjukkan adanya triterpenoid<sup>(9)</sup>.

**Uji Aktivitas Antiinflamasi dengan Metode Stabilisasi Membran Eritrosit. Pembuatan Larutan Uji.** Larutan uji (4,5 mL) terdiri dari 1 mL dapar fosfat pH 7,4 (0,15 M), 0,5 mL suspensi sel darah merah, 1 mL larutan sampel dan 2 mL hiposalin masing-masing dengan konsentrasi 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500 ppm<sup>(10)</sup>.

**Pembuatan Larutan Kontrol Positif.** Larutan kontrol positif terdiri dari 1 mL dapar fosfat pH 7,4 (0,15 M), 0,5 mL suspensi sel darah merah, 1 mL larutan Na diklofenak dan 2 mL hiposalin masing-masing dengan konsentrasi 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500 ppm<sup>(10)</sup>.

**Pembuatan Larutan Kontrol Negatif.** Larutan kontrol negatif terdiri dari 1 mL dapar fosfat pH 7,4 (0,15 M), 0,5 mL suspensi sel darah merah, 1 mL larutan isosalin dan 2 mL hiposalin<sup>(10)</sup>.

**Pengukuran Stabilitas Membran Sel Darah Merah.** Setiap larutan di atas diinkubasi pada suhu 56 °C selama 30 menit dan disentrifugasi pada 5000 rpm selama 10 menit. Cairan supernatan yang didapat diambil dan kandungan hemoglobinnya diukur dengan menggunakan photometer 5010 pada panjang gelombang 546 nm. Persen stabilitas membran sel darah merah dapat dihitung dengan rumus, sebagai berikut<sup>(11)</sup>:

$$\% \text{ Stabilitas} = 100 - \left[ \left( \frac{\text{Nilai pengukuran sampel uji}}{\text{Nilai pengukuran dari kontrol}} \right) \times 100 \right]$$

$$\% \text{ Hemolisis} = \left[ \left( \frac{\text{Nilai pengukuran sampel uji}}{\text{Nilai pengukuran dari kontrol}} \right) \times 100 \right]$$

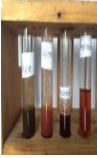

**Analisis Data.** Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk melihat distribusi data dan dianalisis dengan uji *Levene* untuk melihat homogenitas data. Jika data terdistribusi normal dan homogenitas maka dilanjutkan dengan uji *Analisis of Varians* (ANOVA) satu arah dengan taraf kepercayaan 95% sehingga dapat diketahui apakah perbedaan yang diperoleh bermakna atau tidak. Jika terdapat perbedaan bermakna, dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) dengan metode Tukey<sup>(12)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Ekstraksi.** Sebanyak 19,41 kg ekstrak kering buah *Wualae* yang dimaserasi dengan alkohol dan dipisahkan dengan *rotary evaporator* didapatkan ekstrak kental 96,21 g dengan nilai rendamen 5,14%.

**Skrining Fitokimia.** Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi komponen fitokimia dan komponen utama ekstrak. Skrining fitokimia merupakan tahapan awal dalam menentukan kandungan senyawa suatu ekstrak<sup>(16)</sup>. Dalam penelitian ini senyawa-senyawa aktif yang diidentifikasi dalam buah *wualae* adalah senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, terpenoid, dan tanin. Dari hasil pengujian skrining fitokimia, didapatkan bahwa ekstrak etanol buah *Wualae* mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, dan terpenoid. Hasil skrining fitokimia buah *wualae* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia buah *wualae*.

Uji fitokimia	Pereaksi	Rujukan	Hasil	Kesimpulan
Alkaloid	Dragendorf	Terbentuknya endapan coklat <sup>(9)</sup>	Terbentuk endapan coklat	Positif 
Flavonoid	Mg + HCl P	Terjadi perubahan warna menjadi merah atau jingga <sup>(26)</sup>	Terjadi perubahan warna menjadi merah.	Positif 
Saponin	Air	Timbulnya busa <sup>(16)</sup>	Tidak terbentuk busa.	Negatif 
Tanin	FeCl <sub>3</sub>	Terbentuknya warna hijau kehitaman pada ekstrak setelah ditambahkan FeCl <sub>3</sub> 1% <sup>(27)</sup>	Terbentuk warna hijau kehitaman	Positif 
Terpenoid	Liebermann-burchard	Hasil positif yaitu terbentuknya warna coklat <sup>(9)</sup>	Perubahan warna menjadi coklat	Positif 

**Karakterisasi Ekstrak.** Hasil karakterisasi dapat dilihat pada Tabel 2. Penetapan organoleptik ekstrak bertujuan untuk mendeskripsikan bentuk, warna, bau dan rasa untuk pengenalan awal yang sederhana seobjektif mungkin dengan panca indra<sup>(9)</sup>. Pada pemeriksaan organoleptik ekstrak yang meliputi bentuk, warna, rasa dan bau diperoleh hasil ekstrak etanol buah *wualae* yaitu berkonsistensi kental, berwarna merah tua, dan berbau khas. Penentuan kadar senyawa terlarut dalam pelarut tertentu (air dan etanol) dengan cara melarutkan ekstrak dengan pelarut (alkohol/air) untuk ditentukan jumlah larutan yang identik dengan jumlah senyawa kandungan secara gravimetrik<sup>(9)</sup>. Kadar sari larut air ekstrak buah *wualae* adalah 41,65%

dan kadar sari larut etanol ekstrak buah *wualae* adalah 61,07%. Hasil uji ini menunjukkan kadar senyawa dalam ekstrak lebih banyak terlarut dalam etanol dibandingkan dalam air. Hal ini disebabkan pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi menggunakan pelarut organik yaitu etanol sehingga senyawa-senyawa yang tersari atau terserap lebih besar senyawa organik dibanding dengan senyawa anorganik<sup>(17)</sup>.

Penentuan kadar air ditetapkan untuk memberi batasan minimal besarnya kandungan air dalam bahan baik ekstrak maupun simplisia, makin tinggi kadar air maka makin mudah untuk ditumbuhi jamur dan kapang sehingga dapat menurunkan aktivitas biologi simplisia dalam masa penyimpanan<sup>(18)</sup>. Kadar air pada



ekstrak buah *wualae* adalah 5,26%. Kadar air ekstrak sudah memenuhi persyaratan dimana kadar air ekstrak tidak boleh melebihi 10%<sup>(19)</sup>. Penentuan kadar abu bertujuan untuk memberikan gambaran kandungan mineral internal dan eksternal yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak. Prinsipnya ekstrak dipanaskan hingga senyawa organik dan turunannya terdestruksi dan menguap sampai hanya unsur mineral dan anorganik saja yang tersisa<sup>(17,18)</sup>. Menurut Farmakope herbal I kadar abu tidak lebih dari 7%. Kadar abu ekstrak buah *wualae* adalah 6,28% yang menunjukkan bahwa ekstrak tidak tercemar logam-logam<sup>(19)</sup>.

**Tabel 2. Hasil karakterisasi ekstrak.**

Jenis karakterisasi	Hasil
Organoleptis	
Bentuk	Kental
Warna	Merah tua
Bau	Khas
Kadar air	5,26%
Kadar abu	6,28%
Kadar sari larut etanol	61,07%
Kadar sari larut air	41,65%

**Aktivitas Antiinflamasi terhadap Stabilisasi Membran Eritrosit.** Dalam penelitian ini metode yang digunakan untuk menguji aktivitas antiinflamasi dari ekstrak buah *wualae* adalah dengan menggunakan metode stabilisasi membran sel darah merah, karena sel darah merah dianalogkan dengan membran lisosom yang dapat mempertahankan isi dari sitoplasma sehingga dapat menghambat lisis dan pelepasan isi dari sitoplasma. Lisosom mengandung mediator inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan respon inflamasi<sup>(20)</sup>. Oleh karena itu diharapkan senyawa dengan aktivitas penstabil membran dapat memberikan perlindungan secara signifikan pada membran lisosom dalam membatasi pelepasan zat-zat penyebab luka<sup>(21)</sup>.

Aktivitas antiinflamasi dari ekstrak buah *wualae* dapat dilihat dari penurunan nilai pengukuran hemoglobin pada larutan uji ekstrak buah *wualae* yang dibandingkan dengan nilai pengukuran hemoglobin pada larutan kontrol positif. Aktivitas antiinflamasi ekstrak dapat dikatakan berpotensi apabila nilai pengukuran hemoglobinnya mendekati atau sama dengan kontrol positif, dan akan lebih baik jika nilai hemoglobin ekstrak lebih kecil dari kontrol positif. Aktivitas antiinflamasi ekstrak tidak dilihat dari nilai hemoglobinnya saja, tetapi perlu dilakukan perhitungan persentase stabilitas dan persen hemolisis. Nilai persentase stabilitas ekstrak yang mendekati atau melebihi kontrol positif dapat dikatakan berpotensi

sebagai antiinflamasi<sup>(22)</sup>. Nilai persen stabilitas dan persen hemolisis dapat dilihat pada Tabel 3.

Berdasarkan Tabel 3. ekstrak buah *wualae* dapat berpotensi sebagai antiinflamasi, ini dibuktikan dengan nilai persen stabilitas ekstrak buah *wualae* dalam mempertahankan membran sel darah merah yaitu 57-84,89% (Gambar 1) lebih besar dari kontrol positif yaitu 62,61-72,63% (Gambar 1) dan nilai persen hemolisis ekstrak setelah diberi larutan hipotonik dan kondisi oksidatif yaitu 15,11-42,25% (Gambar 2) lebih kecil dari kontrol positif yaitu 37,39-23,37% (Gambar 2). Dari grafik dapat dilihat semakin meningkat kadar ekstrak maka semakin meningkat pula potensinya sebagai antiinflamasi. Pada grafik, konsentrasi ekstrak 250 ppm memiliki stabilitas mempertahankan membran sel darah merah sebesar 57,75%, nilai ini lebih kecil jika dibandingkan dengan nilai stabilitas natrium diklofenak pada konsentrasi 250 ppm yaitu sebesar 62,61%. Tetapi pada konsentrasi 500 ppm ekstrak memiliki nilai kestabilan yang sama dengan natrium diklofenak dengan konsentrasi 500 ppm yaitu sebesar 66,71%. Pada konsentrasi ekstrak 750 ppm, 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm memiliki nilai stabilitas yang lebih besar dibanding natrium diklofenak dalam mempertahankan membran sel darah merah yaitu 74,1%, 75,72%, 79,77%, dan 84,89%. Nilai stabilitas natrium diklofenak pada konsentrasi 750 ppm, 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm adalah 71,02%, 72,1%, 73,94%, dan 76,63%. Dari data tersebut dapat disimpulkan ekstrak buah *wualae* sangat berpotensi sebagai antiinflamasi dilihat dari nilai stabilitasnya yang sangat tinggi dan nilai hemolisis yang rendah dalam mempertahankan membran sel darah merah<sup>(22)</sup>.

Senyawa dengan sifat menstabilkan sel darah merah atau menstabilkan lisosom dikenal karena kemampuannya untuk mengganggu proses awal fase reaksi inflamasi, yaitu pelepasan enzim fosfolipase A2. Fosfolipase A2 berfungsi mengubah fosfolipid dalam membran sel menjadi asam arakidonat, yang sangat reaktif dan cepat dimetabolisme oleh siklooksigenase (sintesis prostaglandin). Prostaglandin merupakan komponen utama yang menyebabkan nyeri dan peradangan<sup>(23)</sup>.

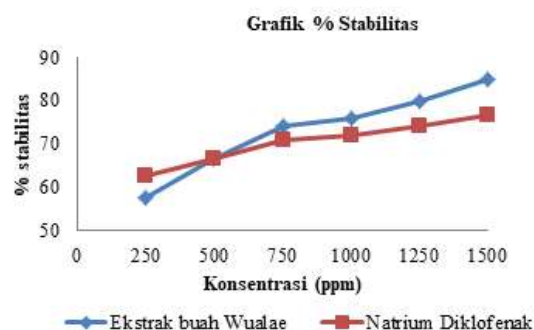
Buah *wualae* diketahui mengandung metabolit sekunder berupa alkaloid, flavonoid, tanin, dan terpenoid. Metabolit sekunder yang diduga memiliki peranan penting dalam menstabilkan sel darah merah dan beraktivitas sebagai antiinflamasi adalah flavonoid, tanin, dan terpenoid. Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa flavonoid dapat menstabilkan membran lisosom baik secara *in vivo* maupun *in vitro*, sedangkan tanin diketahui memiliki kemampuan untuk mengikat kation, sehingga menstabilkan membran eritrosit dan makromolekul lainnya. Flavonoid juga

dapat menstabilkan membran dan sebagai penghambat proses enzimatik selama inflamasi berlangsung, flavonoid memiliki kemampuan menghambat kerja enzim siklooksigenase dan lipooksigenase dalam mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan leukotrien yang merupakan mediator inflamasi<sup>(4,10,24)</sup>. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa terpenoid dari *ligustrum* memiliki

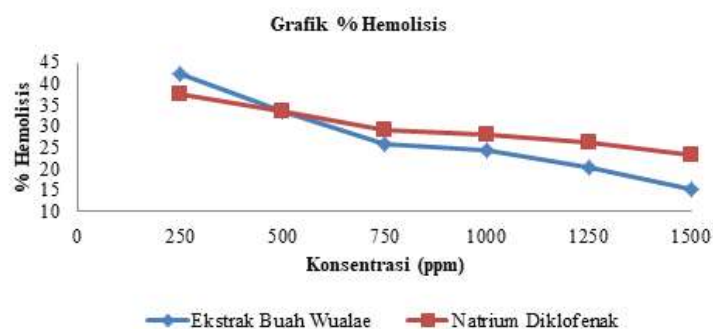
kemampuan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dalam mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Selain itu, terdapat penelitian yang menyatakan bahwa senyawa flavonoid dan terpenoid dari ekstrak *Cintella asiatica* bertanggung jawab terhadap aktivitas antiinflamasi dalam menstabilkan membran sel darah merah<sup>(11,25)</sup>.

**Tabel 3. Pengaruh ekstrak buah *wualae* dan natrium diklofenak terhadap stabilisasi membran sel darah merah.**

Konsentrasi (ppm)	Ekstrak buah <i>Wualae</i>		Natrium diklofenak	
	% stabilitas	% hemolisis	% stabilitas	% hemolisis
250	57,75	42,25	62,61	37,39
500	66,71	33,29	66,71	33,29
750	74,10	25,90	71,02	28,98
1000	75,72	24,28	72,10	27,90
1250	79,87	20,13	73,94	26,06
1500	84,89	15,11	76,63	23,37



**Gambar 1. Grafik stabilitas ekstrak buah *wualae* dan natrium diklofenak.**



**Gambar 2. Grafik hemolisis ekstrak buah *wualae* dan natrium diklofenak.**

**Analisis Data.** Hasil pengukuran nilai Hb dari masing-masing kelompok kemudian diuji statistik menggunakan SPSS (*Statistical Package For Social Science*) ANOVA satu arah untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna antara konsentrasi tiap kelompok uji. Sebelum dilakukan ANOVA, data yang diperoleh harus terdistribusi normal dan homogen (Santoso, 2008). Berdasarkan uji normalitas nilai Hb pada masing-masing kelompok terdistribusi normal. Uji homogenitas bertujuan untuk menentukan apakah dari beberapa kelompok perlakuan memiliki varian yang sama atau tidak. Dengan kata lain, homogenitas berarti bahwa himpunan data yang dimiliki memiliki karakteristik yang sama (homogen) dan normal ( $\text{sig} > 0,05$ ), hasil data yaitu dengan nilai  $\text{sig.} > 0,497$  maka dapat dinyatakan bahwa data nilai hemoglobin tiap kelompok bervariasi homogen, sehingga dapat dilanjutkan pada pengujian ANOVA.

Berdasarkan hasil uji ANOVA satu arah ditunjukkan bahwa data memiliki nilai  $\text{sig.} < 0,05$  yang berarti bahwa hipotesis  $H_0$  (tidak terdapat perbedaan) ditolak dan hipotesis  $H_1$  (terdapat perbedaan) diterima. Untuk melihat perbedaan konsentrasi bermakna antara konsentrasi ekstrak dalam menstabilkan membran sel darah merah maka analisis statistik dilanjutkan dengan analisis BNT dengan metode tukey. Konsentrasi ekstrak 250 ppm terdapat perbedaan signifikan pada semua konsentrasi pembandingan, ini membuktikan ekstrak konsentrasi 250 ppm tidak terlalu baik dalam menstabilkan membran sel darah merah jika dibandingkan dengan kontrol positif dan konsentrasi ekstrak lainnya. Sedangkan pada konsentrasi ekstrak 500 ppm dapat dikatakan tidak memiliki perbedaan signifikan pada konsentrasi kontrol positif 500 ppm, ini menunjukkan ekstrak dengan konsentrasi 500 ppm memiliki aktifitas antiinflamasi yang sama dengan kontrol positif 500 ppm. Pada konsentrasi ekstrak 750 ppm tidak terdapat perbedaan signifikan dengan konsentrasi ekstrak 1000 ppm dan konsentrasi kontrol positif 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm, ini menunjukkan ekstrak dengan konsentrasi 750 ppm memiliki kemampuan menstabilkan membran sel darah merah sangat baik karena aktivitasnya sebagai antiinflamasi tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif pada konsentrasi 1000 ppm, 1250 ppm, dan 1500 ppm. Pada konsentrasi ekstrak 1000 ppm tidak terdapat perbedaan signifikan pada konsentrasi ekstrak 750 ppm dan konsentrasi kontrol positif 1250 ppm dan 1500 ppm, ini menunjukkan ekstrak dengan konsentrasi 1000 ppm memiliki kemampuan menstabilkan membran sel darah merah sangat baik karena efeknya sebagai antiinflamasi tidak berbeda secara signifikan dengan kontrol positif pada konsentrasi

1250 ppm, dan 1500 ppm. Pada konsentrasi ekstrak 1250 ppm dan 1500 ppm terdapat perbedaan sangat signifikan pada semua konsentrasi ekstrak dan konsentrasi kontrol positif, ini dikarenakan pada konsentrasi ekstrak 1250 ppm dan 1500 ppm memiliki aktivitas antiinflamasi yang sangat baik dibanding kontrol positif.

## SIMPULAN

Ekstrak etanol buah *wualae* memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan kemampuan mempertahankan membran sel darah merah dengan kandungan metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, tanin, dan triterpenoid.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan ucapan terimakasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas skema hibah penelitian (Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi 2018).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sativa, O., Yuliet., dan Evi S. Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Buah Kaktus (*Opuntia elatior* Mill.) pada Tikus (*Rattus norvegicus* L.) yang Diinduksi Lamda Karagenan. *Online Journal of Natural Science*. 2014. 3 (2).
2. Silalahi, M. *Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith: Manfaat dan Aktivitas Biologi. *Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Biologi*. ISBN. 978-602-96166-5-4. 2016.
3. Syarif, R.A., Firdha S., dan Aktsar R.A. Rimpang Kecombrang (*Etilingera elatior* Jack.) sebagai Sumber Fenolik. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2015. 2 (2).
4. Fahrudin, A.M., Fransiske T., Risnanda T., dan Irene E.R. Efektivitas Antibakteri Ekstraksi Buah Patikala (*Etilingera elatior* (Jack) R.M.S.m). *Makassar Dent J*. 2016. 5 (3).
5. Kumar, S., dan Vivek K.R. *In-Vitro* Anti-Arthritic Activity of Isolated Fractions from Methanolic Extract of *Asystasia dalzelliana* Leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2011. 4 (3).
6. Hidayati, N. A., Shanti L., dan Ahmad D. S. Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Estrak Etanol *Lantana camara* L. pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan. *Bioteknologi*. 2008. 5 (1).
7. Isnawati, A., Alegentina, S., dan Widowati, L. Karakterisasi Ekstrak Etanol Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* L) Sebagai Tanaman Obat Pelancar Asi. *Buletin Penelitian Kesehatan*. 2013. 41(2).
8. Depkes RI. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Diktorat Jendral POM. Jakarta. 2000.

9. Djamal, R. *Kimia Bahan Alam Prinsip-Prinsip Dasar Isolasi dan Identifikasi*. Penerbit Universitas Baiturrahmah. Padang. 2012.
10. Wiranto, E., Muhamad A.W., dan Puji A. Aktivitas Antiinflamasi Secara *In-Vitro* Ekstrak Teripang Butoh Keling (*Holothuria leucospilota* Brandt) dari Pulau Lemukutan. *JKK*. 2016. 5 (1).
11. Chippada, S.C., Sharan S.V., Srinivasa R.B., dan Meena V. *In Vitro* Antiinflammatory Activity of Methanolic Extract of *Centella asiatica* by Hrbc Membrane Stabilisation. *Rasayan J. Chem.* 2011. 4 (2).
12. Santoso S. *Panduan Lengkap Menguasai Statistik Dengan SPSS 16*. PT. Elex Media Komputindo. Jakarta. 2008.
13. Mukhriani. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. 2014. VII (2).
14. Lestari, A. B. S., Susanti L. U., dan Dwiatmaka Y. Optimasi Pelarut Etanol dalam Proses Ekstraksi Herba Pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) pada Suhu Terukur. *Bionatural*. 2012. 14 (2).
15. Tiwari, P., Bimlesh K., Mandeep K., Gurpreet K., dan Harleen K. Phytochemical Screening and Extraction. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. 2011. 1(1).
16. Setyowati, W.A.E., Sri R.D., Ashadi., Bakti M., dan Cici P.R. Skrining Fitokimia dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Varietas Petruk. *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia*. ISBN : 979363174-0. 2014.
17. Angelina, M., Puteri A., Muchammad I., Lia M., dan Muhammad H. Karakterisasi Ekstrak Etanol Herba Katumpangan Air (*Paperomia pellucid* L. Kunth). *BIOPROPAL INDUSTRI*. 2015. 6 (2).
18. Salim, M., Novi S., Ani I., Hotnida S., Yahya., dan Tanwirotn N. Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum* Corr) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2016. 6(2).
19. Direktorat Jendral POM. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi 1*. Dep Kesehatan RI. Jakarta. 2008.
20. Sumathi, S., dan Anuradha R. *In Vitro* Anti-inflammatory Activity of Flower Extract of *Couroupita guianensis* Aubl. *International Jurnal of Herbal Medicine*. 2016. 4 (5).
21. Karunanithi, M., David C.R., Jegadeessan M., dan Kavimani S. Comparative GC-MS Analysis and *In-Vitro* Screening of Four Species of Mucuna. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2012. 5 (4).
22. Askandari. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Secara *In Vitro* dengan Metode Stabilisasi Membran HRBC (*Human Red Blood Cell*). *Skrripsi*. Uin Syarif Hidayatullah. Jakarta. 2015.
23. Kumar, S., dan Vivek K.R. *In-Vitro* Anti-Arthritic Activity of Isolated Fractions from Methanolic Extract of *Asystasia dalzelliana* Leaves. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2011. 4 (3).
24. Oyedapo, O.O., Akinpelu B.A., Akinwunmi K.F., Adeyinka., dan Sipeolu F.O. Red Blood Cell Membrane Stabilizing Potentials of Extracts of *Lantana camara* and its Fractions. *Internatioal Journal of Plant Physiology and Biochemistry*. 2010. 2 (4).
25. Wu, J., Tang., Wu, H.M., dan Zhou, Z.R.. Hillasides A and B, Two New Cytotoxic Triterpene Glycosides from the Sea Cucumber *Holothuria hilla* lesson. *Asian Natural Products Research*. 2007.
26. Minarno, E. B. Skrining Fitokimia dan Kandungan Total Flavonoid pada Buah *Carica pubescens* Lenne dan K. Koch di Kawasan Bromo, Cagar, dan Dataran Tinggi Dieng. *El-Hayal*. 2015. 5 (2).
27. Harborne, J.B. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Penerbit ITB. Bandung. 2006.

## Potensi Daun Tembelean (*Lantana Camara Linn.*) Sebagai Anti-Agregasi Platelet dan Anti-Inflamasi Secara *In Vivo*

### (Anti-Platelet Aggregation and Anti-Inflammatory Effect from Ethanol Extract Of Tembelean Leaves (*Lantana Camara Linn.*) In Vivo)

NI MADE DWI SANDHIUTAMI, YESI DESMIATY, NATTIKA SARI DARMASTUTI,  
FAHRI MUHAMMAD

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta

Diterima 11 Juni 2019, Disetujui 3 Maret 2020

**Abstrak:** Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang dapat dicegah dengan bahan yang memiliki aktivitas anti-inflamasi serta mengurangi pembentukan trombus di pembuluh darah. Daun tembelean (*Lantana camara* Linn.) mengandung flavonoid, saponin, dan minyak atsiri yang memiliki potensi penghambatan agregasi platelet dan anti-inflamasi. Penelitian ini bertujuan menguji aktivitas anti-agregasi platelet dan anti-inflamasi daun tembelean secara *in vivo*. Uji anti-agregasi platelet dilakukan pada mencit dengan menilai penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP. Mencit dibagi dalam kelompok normal, kontrol positif yang diberi clopidogrel dan 3 kelompok uji yang diberi ekstrak daun tembelean dosis 2,5; 5; 10 g/kg. Uji anti-inflamasi secara *in vivo* pada tikus menggunakan metode Winter dengan karagenan 1% intraplantar sebagai penginduksi. Terjadi penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yang signifikan pada pemberian daun tembelean dengan dosis 2,5 dan 5 g/kg BB yaitu sebesar 5,47% dan 12,28% dibandingkan dengan kelompok normal. Kontrol positif dan dosis 10 g/kg BB memberikan efek setara. Pada uji anti-inflamasi, dosis 3,2 dan 6,4 g/kgBB daun tembelean memberikan nilai persentase penghambatan yang tidak berbeda bermakna dengan natrium diklofenak terhadap udema tapak kaki tikus. Daun tembelean berpotensi sebagai anti-agregasi platelet dan anti-inflamasi.

**Kata Kunci:** *Lantana camara Linn.*, daun tembelean, anti-agregasi platelet, anti-inflamasi

**Abstract:** Atherosclerosis is chronic inflammatory disease that can be prevented with anti-inflammatory activity agents and reduce thrombus formation in blood vessels. Tembelean leaves (*Lantana camara* Linn.) contain flavonoids, saponins, and essential oils which potential to inhibit platelet aggregation and be anti-inflammatory. This study aimed to test the *in vivo* anti-platelet aggregation and anti-inflammatory activity of tembelean leaves. Platelet anti-aggregation test was carried out on mice by assessing the decrease in plasma absorbance after addition of ADP. Mice were divided into normal group, positive control group which was given clopidogrel and 3 test groups which were given Tembelean leaf extract at a dose of 2.5, 5, 10 g/kgBW. *In vivo* anti-inflammatory test used the Winter method with intraplantar 1% carrageenan as inducer. There was a significant decrease in plasma absorbance after addition of ADP at doses of 2.5 and 5 g/kgBW of tembelean leaves i.e 5.47% and 12.28% compared to the normal group. Positive control and dose of 10 g/kgBW gave the same effect. In anti-inflammatory test, the doses of 3.2 and 6.4 g/kgBW of tembelean leaves gave percentage value of inhibition which was not significantly different with diclofenac sodium. Tembelean leaves potentially as anti-platelet aggregation and anti-inflammatory properties.

**Keywords:** *Lantana camara Linn.*, tembelean leaves, platelet anti-aggregation, anti-inflammatory

---

\* Penulis korespondensi  
e-mail: dwisandhiutami@gmail.com

## PENDAHULUAN

PENYAKIT kardiovaskular (PKV) adalah penyebab kematian utama di dunia. Diperkirakan sekitar 17 juta orang meninggal disebabkan penyakit kardiovaskular pada tahun 2005, yang menunjukkan 30% dari seluruh kejadian kematian secara global. Kejadian penyakit kardiovaskular semakin meningkat, diperkirakan sekitar tiga sampai empat kali lebih tinggi pada negara-negara berkembang. Hingga tahun 2030 diperkirakan masih terdapat hampir 23 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular, terutama karena serangan jantung dan stroke<sup>(1)</sup>.

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan PKV dengan morbiditas tersering<sup>(2,3)</sup>. Etiologi utama PJK adalah terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah atau disebut dengan aterosklerosis<sup>(4)</sup>. Aterosklerosis termasuk dalam penyakit inflamasi karena melibatkan mediator inflamasi dalam prosesnya. Saat LDL terakumulasi di tunika intima, LDL mengaktifasi endotel untuk menghasilkan *leukocyte adhesion molecules* dan kemokin yang berfungsi meningkatkan agregasi monosit dan sel T. Monosit kemudian berubah menjadi makrofag dan melepaskan sitokin, protease, dan molekul vasoaktif. Sel T mengenali antigen lokal pada lesi dan melepaskan sitokin proinflamasi, sehingga menyebabkan inflamasi lokal dan pembentukan plak<sup>(2)</sup>.

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang dapat dicegah dengan bahan yang memiliki aktivitas antiinflamasi serta mengurangi pembentukan bekuan darah (trombus) di pembuluh darah sehingga secara medis dapat dicegah dengan agen antiinflamasi dan antiplatelet. Agen antiplatelet seperti asetosal, klopidrogel, dipiridamol, dan tiklopidin bersifat terbatas pada penggunaan terus menerus karena terdapat beberapa efek samping seperti sakit kepala, kram perut, muntah, dan ulserasi<sup>(5)</sup>. Dengan adanya efek samping dari obat sintesis tersebut, kini masyarakat mulai beralih ke pengobatan herbal. Salah satu tanaman asli Indonesia yang saat ini sedang dikembangkan sebagai bahan obat adalah daun tembelean (*Lantana camara Linn.*) yang telah digunakan secara tradisional sebagai obat bengkak, rematik, keputihan, dan penurun panas<sup>(6)</sup>. Senyawa kimia yang terdapat dalam daun tembelean (*Lantana camara Linn.*) antara lain minyak atsiri, penyusun fenolik, flavonoid, karbohidrat, protein, alkaloid, glikosida, oligosakarida, kinin, saponin, steroid, triterpenoid, seskuiterpen, dan tannin<sup>(6-8)</sup>.

Pada penelitian Hidayati dkk<sup>(9)</sup>, kandungan *Lantana camara Linn.* yang mengandung saponin, flavonoid, dan minyak atsiri memiliki efek antiinflamasi seperti

mekanisme kerja saponin yang mampu berinteraksi dengan banyak membran lipid, flavonoid dengan mekanisme kerja menghambat jalur metabolisme asam arakidonat, pembentukan prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya, minyak atsiri dengan mekanisme dapat menghambat agregasi platelet dengan cara menghambat tromboksan sehingga juga berperan dalam dalam efek antiinflamasi. Sedangkan pada penelitian Ratnaning membuktikan bahwa ekstrak kulit buah jeruk purut (*Citrus hystrix D.C.*) yang mengandung flavonoid, minyak atsiri, dan saponin memiliki potensi dalam menghambat agregasi platelet. Flavonoid terbukti dapat menghambat agregasi platelet dengan menghambat jalur metabolisme siklooksigenase, pada minyak atsiri dapat meningkatkan efek antiplatelet dengan menghambat agregasi platelet oleh induksi ADP (*adenosine-5-diphosphate*), sedangkan pada saponin dapat menghambat aksi dari ion kalsium<sup>(10)</sup>. Daun tembelean (*Lantana camara Linn.*) mengandung flavonoid, saponin, dan minyak atsiri yang diduga memiliki potensi penghambatan agregasi platelet oleh induksi ADP dan antiinflamasi, sehingga perlu dilakukan pengujian aktivitas antiplatelet dan antiinflamasi dari ekstrak etanol 70% daun tembelek pada mencit secara *in vivo*.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Daun tembelean (*Lantana camara Linn.*) yang diperoleh dari Balai penelitian tanaman rempah dan obat (BALITRO) Bogor, hewan uji mencit jantan galur DDY berumur 2-3 bulan dengan bobot 25-35 g, sebanyak 25 ekor. Tikus jantan galur *Sprague dawley*, Hewan coba diperoleh dari Departemen Ilmu Peternakan, Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor. Karagenan (Indoplant, Yogyakarta), etanol 70%, aquadest, kertas saring, NaCl 0,9%, tween 80, clopidrogel, ADP (*adenosine-5-diphosphate* (Sigma Aldrich)).

**Alat.** S spuit 1,0 mL, jarum oral (sonde), pleistimometer, lancet steril/silet, kandang mencit, holder, timbangan mencit, neraca analitik, maserator/stirrer, vakum rotavapor, spektrofotometer UV-Vis, inkubator, alat sentrifuga, tabung sentrifuga (eppendorf), mikropipet, batang pengaduk, kapas, alat-alat gelas, blender.

**METODE. Pengujian Antiplatelet.** Penelitian pengujian antiplatelet secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba mencit dengan menilai penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP. Sebelum digunakan dalam penelitian mencit diaklimatisasi terlebih dahulu atau mencit dipelihara terlebih dahulu  $\pm$  1 minggu untuk penyesuaian

lingkungan, menyeragamkan makanan serta mengontrol kesehatan dan berat badan dan dilakukan penyiapan bahan uji. Mencit dibagi dalam 5 kelompok yang terdiri dari kelompok normal, kelompok kontrol positif yang diberi clopidogrel dan 3 kelompok uji yang diberi ekstrak etanol 70% daun tembelean. Kelompok I berupa kontrol positif (clopidogrel), kelompok II berupa kontrol normal larutan aquadest dengan 0,1% tween 80, kelompok III berupa ekstrak etanol 70% daun tembelek dosis 2,5 g/kg BB, kelompok IV berupa ekstrak etanol 70% daun tembelek dosis 5 mg/kg BB, kelompok V berupa ekstrak etanol 70% daun tembelek dosis 10 mg/kg BB. Sediaan uji diberikan setiap hari selama 9 hari. Parameter yang digunakan, yaitu penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yang diukur pada hari ke-0 dan hari ke-9.

**Pengukuran Penurunan Serapan Plasma Setelah Penambahan ADP.** Sampel darah diperoleh dari vena sinus orbital dibagian mata, darah yang keluar ditampung dengan tabung eppendorf yang sebelumnya ditambahkan dengan natrium sitrat kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 1500 rpm selama 15 menit, diperoleh plasma darah kemudian plasma darah diambil sebanyak 250  $\mu$ L lalu ditambah NaCl 0,9% sebanyak 3 mL kemudian diukur serapan plasma dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 600 nm. Serapan plasma diukur kembali setelah diberikan ADP sebagai penginduksi agregasi platelet dan inkubasi pada suhu 37°C selama 20 menit. Pengukuran serapan plasma dihitung dengan menghitung persentase selisih serapan plasma sebelum dan setelah pemberian penginduksi agregasi platelet ADP, berikut cara perhitungannya:

$$= \frac{A - B}{A} \times 100\%$$

% Penurunan serapan plasma setelah pemberian ADP pada hari ke-0 dan ke-9

**A :** Serapan plasma sebelum diberikan penginduksi ADP

**B :** Serapan plasma setelah diberikan penginduksi ADP

Diperoleh data % penurunan serapan plasma setelah pemberian ADP pada hari ke-0 dan ke-9 dari lima kelompok dihitung selanjutnya dievaluasi secara statistik<sup>(10)</sup>.

**Pengujian Efek Anti-inflamasi.** Percobaan penentuan aktifitas anti-inflamasi dilakukan dengan menggunakan metode pembentukan edema pada telapak kaki tikus (metode Winter). Sebelum dilakukan percobaan, tikus putih dipuasakan terlebih dahulu  $\pm$ 18 jam dengan tetap diberikan minum. Dilakukan pengukuran volume awal telapak kaki tikus. Kemudian tikus diberikan sediaan uji terlebih dahulu secara oral (masing-masing dosis 1,6 g/

kgBB; 3,2 g/kgBB dan; 6,4 g/kgBB). Setelah 30 menit, kaki tikus diinduksi dengan karagenan 1% sebanyak 0,2 mL/200 BB tikus secara intraplantar. Setelah itu diukur volume edema telapak kaki tikus dengan menggunakan alat pletismometer selama 5 jam dengan interval waktu tiap satu jam (jam ke-0, 1, 2, 3, 4, 5). Perhitungan DDK adalah sebagai berikut:

$$DDK = \frac{(V_n - 1 + V_n)(t_n - t_{n-1})}{2}$$

Keterangan

- $V_n$  : Volume kaki tikus pada jam ke-n
- $V_{n-1}$  : Volume kaki tikus pada jam ke-1
- $t_n$  : Jam ke-n
- $t_{n-1}$  : Jam ke- (n-1)

Persentase penghambatan anti-inflamasi yang terjadi pada kelompok uji dapat dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ penghambatan anti-inflamasi} = \frac{\text{nilai rata-rata DDK uji}}{\text{nilai rata-rata DDK kontrol negatif}} \times 100\%$$

Kemudian dihitung persentase efektifitas anti-inflamasi dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ efektifitas anti-inflamasi} = \frac{\% \text{ anti-inflamasi uji}}{\% \text{ anti-inflamasi Na diklofenak}} \times 100\%$$

## HASIL DAN PEMBAHASAN

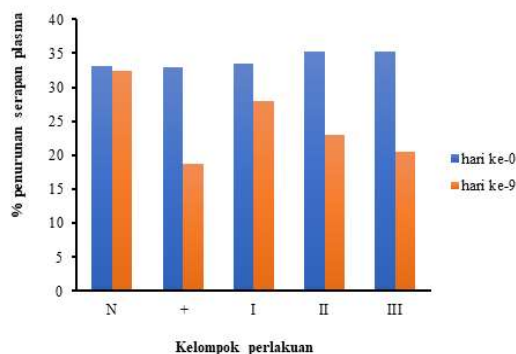
**Hasil Pengukuran Penurunan Serapan Plasma setelah Penambahan ADP.** Penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP pada hari ke-0. Pengukuran penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP hari ke-0 dilakukan untuk mengetahui waktu koagulasi sebelum perlakuan (kondisi awal). Rata-rata penurunan serapan plasma pada keadaan normal (keadaan awal) berkisar antara 32,97% - 35,21%. Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, kisaran normal penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yakni berkisar 33,33% – 34,91%<sup>(11)</sup>. Berdasarkan analisis statistik, penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP hari ke-0 pada seluruh kelompok tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Penurunan Serapan Plasma Setelah Penambahan ADP pada Hari Ke-9.** Rata-rata penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP pada semua kelompok kecuali kontrol normal berkisar antara 18,78% – 27,95%. Hal tersebut membuktikan bahwa pengujian anti-agregasi platelet yang dipakai berhasil meningkatkan penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yang berbeda bermakna dengan kontrol normal. Berdasarkan hasil analisis statistik, penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP hari ke-9 seluruh kelompok terdapat

perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Terdapat peningkatan pada penurunan serapan plasma pada kontrol positif clopidogrel sebesar 14,18% dibandingkan kontrol normal dengan peningkatan penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP sebesar 0,71% dan terdapat perbedaan bermakna. Pada kelompok ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 2,5 g/kg BB dan 5 g/kg BB masing-masing ada peningkatan yang bermakna pada penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP sebesar 5,47% dan 12,28% dibandingkan dengan kelompok normal. Pada kelompok kontrol positif tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 10 g/kg BB. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 10 g/kg BB dapat meningkatkan penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yang sebanding dengan kontrol positif clopidogrel.

Berdasarkan grafik (gambar 1) dapat diketahui bahwa terjadi perubahan penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP selama penelitian berlangsung. Peningkatan penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP terjadi pada hari ke-9 kecuali kontrol normal. Selama pengujian tampak terjadi penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP terutama pada kelompok kontrol positif clopidogrel dan ekstrak tembelean dosis 10 g/kg BB. Adanya peningkatan pada penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP diakibatkan dari mekanisme kerja clopidogrel yang menyebabkan penghambatan reseptor P2Y<sub>12</sub> secara *irreversible* pada platelet sehingga respon ADP (*Adenosine diphosphate*) untuk agregasi platelet berkurang<sup>(12)</sup>.

Penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yang meningkat tampak terjadi pada kelompok ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 2,5g/

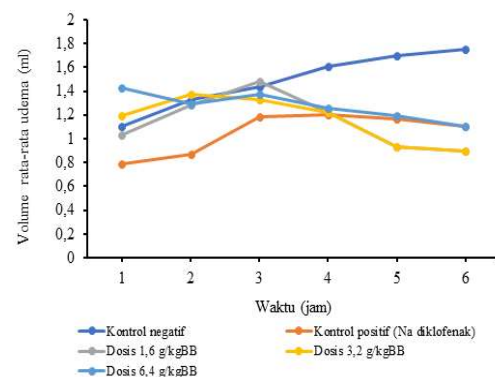


**Gambar 1.** Grafik penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP hari ke-0 dan hari ke-9 pada kelompok normal (N), klopidogrel (+), ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 2,5 g/kgBB (I), ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 5 g/kgBB (II), ekstrak etanol 70% daun tembelean dosis 10 g/kgBB (III).

kg BB, 5 g/kg BB, 10 g/kg BB. Pada dosis 10 g/kg BB paling efektif dalam meningkatkan penurunan serapan plasma yang sebanding dengan kontrol positif clopidogrel. Peningkatan penurunan serapan plasma tersebut menunjukkan adanya aktivitas antiplatelet pada ekstrak etanol 70% daun tembelean, aktivitas tersebut diduga berasal dari senyawa flavonoid, saponin, dan minyak atsiri. Senyawa flavonoid dapat menghambat agregasi platelet dengan cara menghambat sintesis asam arakidonat yang menyebabkan sintesis tromboksan A<sub>2</sub> terhambat sehingga agregasi platelet terhambat. Minyak atsiri dapat menghambat induksi ADP pada proses agregasi platelet. Saponin dapat menghambat aksi dari ion kalsium, dimana pada saat platelet beragregasi ion kalsium berperan sebagai promotor vasokonstriksi di pembuluh darah<sup>(13)</sup>.

**Hasil Pengujian Anti-inflamasi.** Sediaan uji dapat menurunkan volume udem telapak kaki tikus pada jam ke-3 setelah diinduksi karagenan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan uji dapat menghambat peningkatan volume udem. Selain dengan melihat peningkatan dan penurunan volume edema pada telapak kaki tikus, penilaian terhadap efektivitas obat anti-inflamasi juga dapat dilihat dari perhitungan DDK (Daerah Dibawah Kurva). Semakin tinggi nilai DDK, maka akan semakin kecil efektivitas sediaan uji. Sebaliknya semakin kecil DDK maka akan semakin besar efektifitasnya terhadap obat anti-inflamasi.

Dari hasil nilai DDK yang didapat dari semua kelompok perlakuan, nilai DDK kontrol negatif memiliki nilai yang paling tinggi dibandingkan sediaan uji lainnya. Ini menunjukkan bahwa sediaan uji ekstrak etanol daun tembelean dan kontrol positif memiliki efek anti-inflamasi. Pada dosis 6,4 g/kgBB memiliki nilai DDK terendah jika dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 6,4 g/kgBB memiliki efektifitas sebagai anti-inflamasi.



**Gambar 2.** Kurva hubungan antara volume udem dengan waktu.



**Tabel 1. Nilai daerah dibawah kurva dari kelompok pengujian.**

Kelompok	Rata-rata DDK $\pm$ SD (g.jam/ml)
Na diklofenak	5.35 $\pm$ 0.28
Kontrol negatif	7.51 $\pm$ 0.40
Dosis 1,6 g/kgBB	6.37 $\pm$ 0.31
Dosis 3,2 g/kgBB	5.90 $\pm$ 0.23
Dosis 6,4 g/kgBB	5.87 $\pm$ 0.32

**Persentase Penghambatan dan Efektivitas Penurunan Udema Telapak Kaki Tikus.** Dari nilai rata-rata DDK dapat juga dihitung nilai persentase penghambat udema telapak kaki tikus dari selisih nilai rata-rata DDK kontrol positif (natrium diklofenak) dan sediaan uji (ekstrak daun tembelean) terhadap kontrol negatif (tanpa perlakuan).

Berdasarkan perhitungan persentase penghambatan udema telapak kaki tikus, ketiga dosis dapat meningkatkan penghambatan pada udem telapak kaki tikus. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna persentase penghambatan dari ekstrak daun tembelean antara kontrol positif (natrium diklofenak), dosis 3,2; dan 6,4 g/kgBB. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun tembelean dengan dosis 3,2 g/kgBB dan 6,4 g/kgBB dapat menghambat udema telapak kaki tikus dan tidak berbeda dengan natrium diklofenak.

Berdasarkan perhitungan persentase efektivitas penurunan udema telapak kaki tikus, ketiga dosis dapat meningkatkan persentase efektivitas pada penurunan udem telapak kaki tikus. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna persentase efektivitas pada penurunan udem telapak kaki tikus antara kontrol positif (natrium diklofenak), dosis 3,2 dan 6,4 g/kgBB. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun tembelean dengan dosis 3,2 g/kgBB dan 6,4 g/kgBB dapat meningkatkan persentase efektivitas pada penurunan udem telapak kaki tikus dan tidak berbeda dengan Na diklofenak.

Daun tembelean mengandung senyawa kimia yaitu minyak atsiri, fenol, flavonoid, alkaloid, glikosida, saponin dan tannin<sup>(14)</sup>. Pada penelitian yang dilakukan Bhakta D dan Ganjewala D, dilaporkan bahwa daun tembelean (*Lantana camara L.*) memiliki aktivitas sebagai antioksidan<sup>(15)</sup>. Antioksidan berperan untuk melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Banyaknya radikal bebas mengakibatkan stress oksidatif didalam tubuh yang terlibat dalam perkembangan beberapa penyakit salah satunya inflamasi. Senyawa flavonoid yang terkandung dikenal memiliki aktivitas biologis antara lain sebagai anti-inflamasi<sup>(16)</sup>. Beberapa flavonoid dari sumber tumbuh-tumbuhan dapat mengurangi regulasi dari *cyclooxygenase-2* sehingga banyak

**Tabel 2. Persentase penghambatan udem terhadap nilai DDK .**

Kelompok perlakuan	Persentase penghambatan anti-inflamasi (%)
Natrium Diklofenak	28,75
Dosis 1,6 g/kgBB	15,21
Dosis 3,2 g/kgBB	21,44
Dosis 6,4 g/kgBB	21,77

**Tabel 3. Persentase efektivitas penurunan udema terhadap nilai DDK.**

Kelompok perlakuan	Persentase efektivitas anti-inflamasi (%)
Dosis 1,6 g/kgBB	52,90
Dosis 3,2 g/kgBB	74,57
Dosis 6,4 g/kgBB	75,72

tanaman yang mengandung flavonoid digunakan secara tradisional sebagai anti-inflamasi<sup>(17)</sup>. Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Gidwani BK dkk., daun tembelean dapat memberikan efek anti-inflamasi dan analgesik yang signifikan<sup>(18)</sup>.

Penelitian ini dapat sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam usaha pengembangan obat tradisional dan sebagai upaya peningkatan kesehatan masyarakat dapat memberikan informasi ilmiah tentang ekstrak etanol 70% daun tembelean yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam pengobatan antiplatelet dan anti-inflamasi sehingga dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka.

## SIMPULAN

Ekstrak etanol 70% daun tembelean (*Lantana camara L.*) dosis 2,5; 5; dan 10 g/kg BB memberikan efek anti-agregasi platelet dan peningkatan dosis mampu meningkatkan aktivitas. Dosis 10 g/kgBB mampu meningkatkan penurunan serapan plasma setelah penambahan ADP yang tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif clopidogrel. Ekstrak etanol 70% daun tembelean (*Lantana camara L.*) memiliki efektivitas sebagai anti-inflamasi terhadap udema tapak kaki tikus. Dosis ekstrak daun tembelean 3,2 g/kgBB dan 6,4 g/kgBB efektif sebagai anti-inflamasi dengan nilai persentase penghambatan sebesar 21,44% dan 21,77% serta persentase efektivitas berturut-turut sebesar 74,57% dan 75,72%.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada LPPM Fakultas Farmasi Universitas Pancasila yang telah membantu pembiayaan dalam penelitian ini dalam skema Hibah Penelitian Insentif Fakultas Farmasi Universitas Pancasila 2017, perjanjian no: 007/FF-UP/NPJ/PPI/V/2017.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cardiovascular Disease (CVDs). [http://www.who.int/nmh/publication/fact\\_sheet\\_cardiovascular.en](http://www.who.int/nmh/publication/fact_sheet_cardiovascular.en). 2015. Diakses pada 05 Desember 2016.
2. Kumar V, Abul KA, Nelson F. Robbins and cotran pathologic basis of disease. China : Elsevier Saunders. 7th Ed. 2005.
3. WHO. Cardiovascular disease. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. 2011. Diakses pada 5 Januari 2011
4. Hanson, GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2009. 7(1): 328-31.
5. Gunawan, SG, editor. Farmakologi dan terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007.
6. Venkatachalam T et al. Physicochemical and preliminary phytochemical studies on the *Lantana Camara Linn*. fruits. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011. 3(1): 52-54.
7. Kensa VM. Studies on phytochemical screening and antibacterial activities of *Lantana camara Linn*. *Plant Sciences Feed*. 2011. 1(5): 74-79.
8. Kalita S et al. Phytochemical composition and in vitro hemolytic activity of *Lantana camara Linn*. (*Verbenaceae*) leaves. *Pharmacologyonline*. 2011. 59-67.
9. Hidayati, NA. Kandungan kimia dan uji antiinflamasi ekstrak etanol *Lantana camara L*. pada tikus putih (*Ratus norvegicus L.*). 2005. 5 (1): 10-17
10. Setyowati, R. Uji aktivitas antiplatelet dan trombolitik ekstrak etanol kulit buah jeruk purut (*Citrus hystrix*) in vitro. Skripsi. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember. 2015.
11. Rahardjo, S. Uji efek anti-agregasi platelet ekstrak etanol 70% daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). Jakarta. 2016.
12. Widowati W. Potensi fraksi aktif antioksidan kacang koro (*Mucuna pruriens*) dalam pencegahan aterosklerosis. Laporan Hasil Penelitian Hibah Bersaing Tahun Anggaran 2007/2008. Universitas Katolik Soegijapranata, Semarang. 2007.
13. Gambar diambil dari <http://www.botanical-online.com/florlantanacamaraangles.htm> pada 30 Oktober 2016 .
14. Syamsuhidayat SS, Hutapea RJ. Inventaris tanaman obat Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Jilid 1. 1991.
15. Bhakta D and Ganjewala D. Effect of Leaf on total phenolics, flavonoids and proanthocyanidins content and antioxidant activities in *Lantana camara (L)*. *India: Journal of Scientific Research*; 2009. p. 363-369.
16. NY Sreedhar. Synthesis and characterization of 4-hydroxy chalcones using PEG-400 as a recyclable solvent. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2010. 1(4): 480-486.
17. Park BK, Heo MYH, Kim HP. Inhibition of TPA-induced cyclooxygenase-2 expression and skin inflammation in mice by Wogonin, a plant flavone from *scutellaria radix*. *European: Journal of Pharmacology*. 2001. 452: 153-157.
18. Gidwani BK, Bhargava S, Rao SP, et al. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hemorrhoidal activity of aqueous extract of *Lantana camara Linn*. *Research J.Pharm and Tech*. 2009. 2(2): 381-378.

## **Uji Aktifitas Antiinflamasi Estrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* L) Terhadap Kaki Tikus (*Rattus novergicus*)**

### **(Antiinflammatory Activity Test of Cocor Bebek Leaves (*Kalanchoe pinnata* L) Against Rat's Feet (*Rattus novergicus*))**

ISMAIL, ANDI MAULIA\*, ANDI TENDRIANI SAFITRI, AHMAD FADLY PERDANA

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan KM 13 Daya.  
Tlp/fax 0411-583190 / 90242.

Diterima 21 Juni 2019, Disetujui 29 September 2020

**Abstrak:** Daun cocor bebek mengandung flavanoid yang memiliki daya antiinflamasi dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dengan memblok kerja dari siklooksigenase dan menghambat leukotrien dengan memblok lipooksigenase. Inflamasi adalah suatu respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh kerusakan pada jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat mikrobiologik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh ekstrak daun cocor bebek sebagai antiinflamasi pada edema kaki tikus putih (*Rattus novergicus*) dengan induksi karagenan 2%. Pada pengujian ini menggunakan metode uji aktivitas secara *in vivo* terhadap tikus putih (*Rattus novergicus*) yang telah di induksi karagenan 2% sebanyak 0,05 mL. Volume kaki tikus diukur menggunakan pletismometer. Tikus dibagi menjadi lima kelompok, kelompok pertama sebagai kontrol negatif diberi gel natrium diklofenak, kelompok dua, tiga dan empat diberi ekstrak etanol daun cocor bebek masing-masing 200, 400, dan 600 mg, kelompok lima sebagai kontrol negatif kemudian dihitung volume kaki tikus pada jam pertama dan kedua. Hasil yang didapatkan di antara ke 3 dosis ekstrak yang digunakan dalam penelitian yang paling efektif dalam mengurangi volume radang (antiinflamasi) ialah ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis 400 mg.

**Kata kunci:** inflamasi, daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L), tikus putih (*Rattus novergicus*).

**Abstract:** Cocor bebek leaves contain flavanoids which have anti-inflammatory power by inhibiting prostaglandin synthesis by blocking the work of cyclooxygenase and inhibiting leukotriene by blocking lipookigenase. Inflammation is a local protective response caused by damage to tissue caused by physical trauma, damaging chemicals, or microbiological substances. This study aims to determine the effect of cocor bebek leaf extract as an anti-inflammatory in leg edema of white mice (*Rattus novergicus*) with 2% carrageenan induction. In this test using the *in vivo* activity test method for white rats (*Rattus novergicus*) which has been induced by carrageenan. The volume of the rat's feet is measured using a pletismometer. Rats were divided into five groups, the first group as negative control were given diclofenac sodium gel, groups two, three, four were given ethanol extract of leaves of cocor bebek 200, 400 and 600 mg respectively, group five as negative controls then calculated volume of feet. The results obtained, extract of 400 mg better anti-inflammatory effects.

**Keywords:** inflammation, cocor bebek leaves (*Kalanchoe pinnata* L), white rat (*Rattus novergicus*).

## PENDAHULUAN

INFLAMASI merupakan suatu respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh kerusakan pada jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau zat mikrobiologik yang ditandai dengan pembengkakan/edema, kemerahan, panas, nyeri, dan perubahan fungsi<sup>(1)</sup>.

Pengobatan inflamasi saat ini banyak menggunakan obat-obat golongan steroid maupun non steroid, namun terapi yang berkepanjangan dapat mengakibatkan efek samping berupa hipertensi, osteoporosis, gangguan hormon, tukak lambung, penyakit jantung dan hati<sup>(2)</sup>. Selain efek samping yang merugikan, pada penggunaan obat antiinflamasi juga ditemukan masalah mengenai tingginya harga obat sintetis yang memicu masyarakat untuk menggunakan obat tradisional kembali. Obat tradisional juga mudah diperoleh karena tumbuh di sekitar lingkungan<sup>(3)</sup>.

Secara empiris penanganan inflamasi oleh masyarakat biasa digunakan yaitu daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.). Kandungan flavonoid dalam cocor bebek memiliki daya anti inflamasi<sup>(4)</sup>. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun cocor bebek mempunyai aktivitas antiinflamasi<sup>(5)</sup>. Penghambatan produksi mediator-mediator inflamasi oleh flavonoid hampir sama dengan cara kerja obat antiinflamasi golongan AINS, dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dengan memblokir kerja dari siklooksigenase dan menghambat leukotrien dengan memblokir lipoksigenase<sup>(6)</sup>.

Menurut penelitian Maulidina tahun 2016, kandungan flavonoid pada daun cocor bebek juga dapat bertindak sebagai antipiretik dengan hasil penelitian yang didapatkan yaitu waktu yang dibutuhkan ekstrak dalam menurunkan suhu tubuh pada tikus sama dengan onset kerja dari parasetamol. Menurut Amiyati tahun 2015, kandungan steroid pada daun cocor bebek yang menimbulkan aktivitas analgetik dengan cara menekan enzim fosfolipase sehingga pembentukan mediator-mediator inflamasi dapat dihambat dan dibuktikan dengan penurunan jumlah geliat hewan coba<sup>(5,6)</sup>.

Penggunaan daun cocor bebek dikalangan masyarakat digunakan dengan cara menempelkan daun tersebut pada daerah yang mengalami pembengkakan. Namun, penggunaan tersebut tidak efektif dikarenakan daun cocor bebek akan mudah lepas. Pada penelitian ini kami akan melakukan uji aktifitas antiinflamasi daun cocor bebek secara *in vivo* menggunakan tikus.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan-bahan yang digunakan adalah aluminium foil, aquades, ekstrak daun cocor bebek, etanol 70%, PVP, etil selulosa, DMSO, *patch diclofenac*, hidrogirum (raksa), lambda caragenan, propilenglikol, plastik *wrap alluminium foil*, tissue, tikus (*Rattus norvegicus*) yang telah memiliki izin kode etik hewan dengan nomor register UMI021904134.

**Alat.** Alat-alat yang digunakan adalah batang pengaduk, cawan petri, cawan porselin, *blender*, *climatic chamber*, *freezer dryer*, gelas beker, oven, *pie plate*, pipet tetes, pletismometer, *rotary evaporator*.

**METODE. Penyiapan Sampel.** Sampel daun cocor bebek diambil dari Makassar, Sulawesi Selatan.

**Pembuatan Ekstrak Daun Cocor Bebek.** Daun cocor bebek diambil dari pohonnya pada pagi hari dan langsung dicuci dengan air sampai bersih. Selanjutnya daun ditiriskan diatas kertas HVS dan kemudian dimasukkan kedalam oven dengan suhu 55 °C. Daun yang telah kering tersebut dihaluskan menggunakan *blender* untuk mempermudah proses maserasi.

Sebanyak 300 gram serbuk simplisia daun cocor bebek dimaserasi dalam etanol 70% hingga seluruh simplisia terendam selama 24 jam. Selanjutnya disaring dengan kertas saring hingga diperoleh filtrat dan ampas. Ampas kemudian dimaserasi kembali dengan cara yang sama. Hal ini dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan sebesar 3 L. Filtrat yang didapat diuapkan menggunakan *vaccum rotary evaporator*.

**Skrining Fitokimia Uji Steroid.** Ekstrak diteteskan di atas pelat tetes dan ditambah larutan FeCl<sub>3</sub> 1%. Hasil positif ditandai dengan perubahan warna larutan menjadi biru atau hitam kehijauan.

**Uji Alkaloid.** Ekstrak ditambah kloroform dan asam sulfat secara berurutan kemudian dikocok. Larutan didiamkan hingga kloroform dan asam sulfat memisah. Lapisan asam (bagian atas) diteteskan pada pelat tetes dan diuji dengan reagen Wagner (kalium tetraiodomercurat) dan reagen Dragendorff (kalium tetraiodobismutat). Hasil positif ditandai dengan terbentuknya endapan coklat kemerahan pada reagen Dragendorff dan warna coklat pada reagen Wagner.

**Uji Triterpenoid dan Saponin.** Ekstrak diuapkan, ditambah kloroform dan dikocok kuat-kuat. Terbentuknya busa yang stabil selama 30 menit menandakan adanya saponin dalam ekstrak. Ekstrak yang sudah ditambah dengan kloroform, ditambah dengan asam klorida 2N kemudian disaring. Lapisan atas diuji dengan reagen Liebermann Buchard. Hasil

positif triterpenoid ditandai dengan terbentuknya warna merah.

**Uji Flavonoid.** Ekstrak ditambah serbuk Mg dan 1 mL HCl pekat, selanjutnya ditambah amil alkohol, kocok dengan kuat dan dibiarkan terpisah. Terbentuknya warna jingga dalam lapisan amil alkohol menunjukkan adanya flavonoid.

**Uji Aktivitas Sediaan Secara *In Vivo*.** Uji Efek Antiinflamasi. Hewan uji dipuasakan 12 jam sebelum percobaan. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok (masing-masing  $n = 3$ ). Volume kaki tikus diukur menggunakan alat Pletismometer dengan merendam kaki tikus sampai batas yang telah ditentukan. Volume awal kaki tikus diukur dan induksi inflamasi dilakukan dengan 0,05 mL injeksi subkutan karagenan 2% di bagian *sub-plantar* kaki tikus. Sediaan obat transdermal gel natrium diklorofenak diberikan pada tikus kelompok pertama setelah induksi, sedangkan tikus kelompok dua, tiga, empat diberikan ekstrak daun etanol cocor bebek masing-masing 200, 400 dan 600 mg dengan cara transdermal. Tikus kelompok lima sebagai kontrol negatif, dilakukan pengukuran volume kaki tikus pada jam pertama dan kedua setelah pemberian obat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari skrining fitokimia daun cocor bebek diperlihatkan pada Tabel 1, yaitu mengandung metabolit sekunder steroid, alkaloid, saponin dan flavonoid.

Dari hasil pengamatan yang telah dilakukan terhadap tikus yang telah diinduksikan karagenan 2% dengan pemberian ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L) sebagai antiinflamasi pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Pengukuran volume udem pada telapak kaki tikus dilakukan setiap satu jam selama dua jam dilakukan untuk mengetahui waktu dimana volume radang maksimal terbentuk. Pada penelitian ini, volume radang rata-rata kelompok

negatif meningkat mulai jam pertama sampai jam ke dua, dimana volume radang terbesar terjadi pada jam ke dua. Sebuah penelitian Ravi 2009 dan Linnet 2010 menunjukkan bahwa waktu terbentuknya radang akibat dari induksi karagenan terdiri dari dua fase yaitu 1-2 jam setelah injeksi karagenan, menyebabkan trauma akibat radang yang ditimbulkan akibat radang yang ditimbulkan oleh karagenan. Pada fase pertama terjadi pelepasan serotonin dan histamin ke tempat radang serta terjadi peningkatan sintesis prostaglandin pada jaringan yang rusak. Pada fase kedua terjadi pelepasan prostaglandin dan dimediasi oleh bradikinin, leukotrien<sup>(7,8)</sup>.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga variasi dosis ekstrak etanol daun cocor bebek mampu menghambat radang. Volume radang pada telapak kaki tikus yang lebih dari kelompok kontrol negatif menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun cocor bebek mampu menekan radang yang disebabkan oleh karagenan. Tampak adanya perbedaan volume radang antara kelompok kontrol negatif dan dosis ekstrak daun cocor bebek. Pada kelompok kontrol negatif yang diberikan aquadest, volume meningkat mulai dari jam pertama sampai jam kedua. Sedangkan pada kelompok perlakuan dosis 200 mg, 400 mg, 600 mg, Peningkatan dosis nya terjadi pada jam pertama dan mengalami penurunan pada jam kedua.

Aktivitas antiinflamasi ekstrak daun cocor bebek lebih kecil dibandingkan dengan kontrol positif. Pada kelompok kontrol positif, meningkat mulai pada jam pertama dan menurun pada jam kedua. Aktivitas antiinflamasi ekstrak daun cocor bebek diperkirakan berkaitan dengan penghambatan pembentukan siklooksigenase. Flavonoid adalah senyawa yang diduga berperan memiliki efek antiinflamasi dalam ekstrak daun cocor bebek yang mekanisme kerjanya diduga menghambat jalur siklooksigenase pada jalur metabolisme asam arakidonat. Tabel 2 menunjukkan hasil uji aktivitas sediaan secara *in vivo*.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia.

Senyawa uji	Pereaksi	Hasil uji	Ket
Steroid	FeCl <sub>3</sub> 1%	Larutan hitam kehijauan	+
	Kloroform+ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		
Alkaloid	+ Reagent Wagner	Coklat kemerahan	+
	+ Reagent Dragendoff		
Saponin	Kloroform, dikocok kuat	Terbentuk busa	+
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl pekat +	Larutan merah	+
	Amyl alkohol		

Tabel 2. Tabel uji aktivitas sediaan secara *in vivo*.

R	Normal	Setelah diinduksi	Jam ke-1	Jam ke-2
1	0,6	1,1	0,6	0,6
2	0,5	1,0	0,7	0,5
3	0,5	0,8	0,6	0,6
r	0,53	0,97	0,63	0,57
SD	0,1	0,2	0,1	0,1
1	0,5	1,0	0,6	0,5
2	0,4	0,8	0,5	0,5
3	0,5	0,8	0,7	0,6
r	0,47	0,87	0,6	0,53
SD	0,1	0,1	0,1	0,1
1	0,4	0,8	0,6	0,4
2	0,5	0,8	0,8	0,6
3	0,5	0,9	0,6	0,4
r	0,47	0,83	0,67	0,47
SD	0,1	0,1	0,1	0,1
1	0,4	0,7	0,8	0,6
2	0,5	0,6	0,7	0,5
3	0,3	0,6	0,5	0,4
r	0,40	0,63	0,67	0,50
SD	0,1	0,1	0,2	0,1
1	0,3	0,4	0,3	0,3
2	0,3	0,4	0,6	0,4
3	0,4	0,5	0,5	0,5
r	0,33	0,43	0,47	0,40
SD	0,1	0,1	0,2	0,1

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan yaitu ekstrak etanol daun cocor bebek (*Kalanchoe Pinnata* L) memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap kaki tikus yang telah diinduksi karagenan 2%. Di antara ke 3 dosis ekstrak yang digunakan dalam penelitian yang paling efektif dalam mengurangi volume radang (antiinflamasi) ialah ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis 400 mg dikarenakan dengan konsentrasi ekstrak yang kecil sudah bisa memberikan efek antiinflamasi.

### UCAPAN TERIMAH KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada kementerian riset, teknologi, dan pendidikan tinggi republik

Indonesia dan yayasan Almarisah Madani atas dana dan bantuan yang telah di berikan untuk menunjang penelitian ini. Serta Tim Laboratorium Farmasi Sekolah tinggi ilmu Farmasi Makassar.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Ramadhani, N., Sumiwi, S.A. Aktivitas antiinflamasi berbagai tanaman diduga berasal dari flavonoid. Universitas Padjajaran : Sumedang; 2017.
2. Setia, A.I.D., Tjitaresmi, A. Aktivitas antiinflamasi dari berbagai tanaman : Sebuah Review. Fak. Farm. Univ. Padjajaran Jatinangor Sumedang; 2016. 14, 10.
3. Ningsih, I.Y. Studi etnofarmasi penggunaan tumbuhan obat oleh suku Tengger di Kabupaten Lumajang dan Malang, Jawa Timur. Fak. Farm. Univ. Jember; 2016. 11.
4. Putri, S.A., Sutadipura, N., Roekmantara, T. Efek

- ekstrak etanol daun cocor bebek (*Kalanchoe Pinnata* L.) terhadap luka sayat pada tikus jantan galur wistar. Fak. Kedokt. Universitas Islam Bandung; 2015.
5. Maulidina I.P, T., Agustina, R., Rijai, L. Potensi antipiretik ekstrak etanol daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.), Presented At The The 4th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda; 2016.
  6. Amiyati, L. Uji Aktivitas analgetik ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap mencit jantan galur swiss. Fak. Kedokt. Univ. Tanjungpura: Pontianak; 2015. 18.
  7. Ravi V., T. S. M. Saleem, S. S. Patel, J. Raamamurthy, and K. Gauthaman. Antinflammatory effect of methanolic extract of *Solanum nigrurn* Linn. Berries. Inter. J. App. Res. Nat. Prod; 2009.
  8. Linnet A., P. G. Latha, M. M. Gincy, G. I. Anuja, S. R. Suja, S. Shymal, et al. Anti-inflammatory, analgesic, and anti-lipid peroxidative effects of *Rhaphidophora pertusa* (Roxb.) and *Epipremnum pinnatum* (Linn.) Engl. aerial parts. Indian J. Nat. Prod.and Res; 2010.

## **Pengaruh Konseling dan Alat Bantu Peningkat Pengobatan terhadap Kepatuhan Minum Obat dan Outcome Klinik Pasien Diabetes Melitus dan Hipertensi**

### **(The Effect of Counseling and Treatment Reminder Tool to Adherence with Drug and Outcome Clinic Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension)**

MUCH ILHAM NOVALISA AJI WIBOWO\*, DIDIK SETIAWAN, NINDYA DWI IKHWANIATI, FITRIA AMALIA SUKMA

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. KH. Ahmad Dahlan, Dukuwaluh, Kembaran, Purwokerto, 53182, Indonesia.

**Diterima 19 Desember 2019, Disetujui 20 Agustus 2020**

**Abstract:** World Health Organization menyatakan penyakit Diabetes Mellitus (DM) dan Hipertensi sebagai salah satu keadaan darurat kesehatan. Kepatuhan minum obat merupakan faktor penting dalam mengontrol kadar gula dan tekanan darah. Diperlukan penelitian untuk mengetahui apakah pemberian kombinasi konseling dan alat bantu pengingat pengobatan akan berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat serta outcome kliniknya. Pendekatan eksperimental pretest-posttest design dilakukan pada bulan Februari 2019 - Mei 2019. Populasi sampel penelitian adalah pasien Prolanis di Puskesmas Kembaran I, Purwokerto Timur II dan Sumbang I. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi 66 pasien DM tipe 2 dan 72 pasien hipertensi. Penentuan kelompok pretest-posttest secara simple random sampling. Instrument kepatuhan menggunakan MARS, SOP konseling dan alat bantu pengingat pengobatan sesuai standar pedoman konseling kefarmasian. Mayoritas responden perempuan, berpendidikan rendah, IMT normal, tidak bekerja, kombinasi obat (glimpiride dan metformin) dan obat tunggal (amlodipin). Mayoritas kelompok pretest berkategori tidak patuh, tetapi mengalami peningkatan setelah intervensi. Intervensi yang diberikan juga berpengaruh terhadap peningkatan kepatuhan minum obat serta mengontrol outcome klinik pasien DM tipe 2 dan pasien hipertensi di Puskesmas ( $p$ -value  $0,000 < 0,05$ ). Kombinasi intervensi konseling apoteker dengan alat bantu pengingat pengobatan lebih efektif dalam meningkatkan kepatuhan minum obat pada pasien DM tipe 2 dan Hipertensi.

**Kata kunci:** Konseling, kepatuhan, diabetes melitus, hipertensi, MARS.

**Abstrak:** The World Health Organization declares Diabetes Mellitus and Hypertension as one of the health emergencies. Adherence to medication is an important factor in controlling this disease. Research is needed to find out the combination of counseling and treatment reminder aids will affect adherence and clinical outcomes. Pretest-posttest design was conducted in February 2019 - May 2019. Sample population was Prolanis patients at Puskesmas Kembaran I, Purwokerto Timur II and Sumbang I. The inclusion criteria were 66 patients with type 2 diabetes and 72 patients with hypertension. The determination of the pretest-posttest group was by simple random sampling. The adherence instrument used MARS, counseling and medication reminder tools according to pharmaceutical counseling guidelines. The respondents were women, low education, normal BMI, didn't work, combination of Diabetes medication and single medication for Hypertension. The pretest group was categorized as non-adherent, but experienced an increase after the intervention. The interventions given also had an effect on improving medication adherence and controlling the clinical outcome of type 2 DM patients and hypertensive patients at the Puskesmas ( $p$ -value  $0,000 < 0,05$ ). The combination of pharmacist counseling interventions with medication reminders is more effective in increasing medication adherence in patients with type 2 Diabetes mellitus and Hypertension.

**Keywords:** *Counseling, adherence, diabetes mellitus, hypertension, MARS.*

---

\* Penulis korespondensi,  
e-mail: aji.wibowo.ump@gmail.com



## PENDAHULUAN

*WORLD Health Organization* menyatakan penyakit Diabetes Mellitus (DM) dan Hipertensi sebagai salah satu keadaan darurat kesehatan global<sup>(1,2)</sup>. Menurut data Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi sebesar 5% dari total jumlah penduduk Indonesia pada ke-2 penyakit ini dibandingkan dengan data Riskesdas 2013<sup>(3,4)</sup>. Menurut *International Diabetes Federation dan Global status report on noncommunicable diseases 1* diantara 16 orang yang berumur 20 – 79 tahun di Indonesia adalah penderita penyakit kronis<sup>(1,2)</sup>. Jumlah tersebut diperkirakan meningkat sebesar 31% pada kurun waktu 15 tahun. Peningkatan ini akan menjadi beban negara karena berdampak negatif terhadap ekonomi nasional<sup>(3)</sup>. Terapi farmakologi adalah terapi utama pengobatan penyakit ini sehingga diperlukan kepatuhan minum obat dari pasien. Salah satu upaya pencegahan kenaikan prevalensi tersebut adalah diperlukan kepatuhan minum obat pada penyakit ini<sup>(5)</sup>.

Kepatuhan minum merupakan faktor penting dalam mengontrol kadar gula dan tekanan darah agar tercapai manfaat terapeutik yang diharapkan<sup>(6,7)</sup>. Tercapainya manfaat tersebut dapat mencegah komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular yang mungkin akan muncul pada kedua penyakit tersebut<sup>(8)</sup>. Keadaan hiperglikemi pada penyakit DM dan tekanan darah yang tidak terkontrol pada penyakit hipertensi akan mempercepat penurunan fungsi kognitif, karena terjadi perubahan aliran darah ke otak<sup>(9,10)</sup>. Perubahan aliran darah tersebut menyebabkan penurunan daya ingat pada pasien DM dan hipertensi yang dapat berdampak pada kepatuhan minum obatnya<sup>(9,10)</sup>. Beberapa penelitian menemukan kepatuhan minum obat pada pasien DM dan Hipertensi diketahui masih rendah<sup>(11,12)</sup>.

Diperlukan suatu upaya untuk memastikan kepatuhan minum obat yang diresepkan sehingga pasien dapat menerima manfaat terapeutik yang maksimal<sup>(5)</sup>. Beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kepatuhan minum obat adalah dengan *home pharmacy care*, alat bantu pengingat pengobatan dan konseling apoteker<sup>(13-15)</sup>. Kombinasi upaya tersebut dimungkinkan dapat meningkatkan kepatuhan minum obat pasien, tetapi hal tersebut belum terdapat penelitian yang meneliti pada pasien DM dan hipertensi. Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan penelitian untuk mengetahui apakah pemberian kombinasi konseling dan alat bantu pengingat pengobatan akan berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat pasien DM dan Hipertensi serta bagaimana outcome kliniknya.

## BAHAN DAN METODE

Studi ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan rancangan *pretest-posttest design* yang dilaksanakan pada bulan Februari 2019 - Mei 2019. Jumlah populasi target pasien DM yang tergabung dalam program Prolanis di Puskesmas Kembaran I, Puskesmas Purwokerto Timur II dan Puskesmas Sumbang I sebanyak 140 pasien dan pasien hipertensi sebanyak 127 pasien. Jumlah sampel yang tereksklusi pada pasien DM sebanyak 74 pasien dan pasien hipertensi sebanyak 55 pasien. Jumlah sampel inklusi adalah 66 pasien DM tipe 2 dan 72 pasien hipertensi. Pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling* dan penentuan kelompok *pretest-posttest* subjek penelitian dilakukan dengan *simple random sampling*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien PROLANIS DM tipe 2 dan Hipertensi yang berusia  $\geq 50$  tahun (DM) dan  $>45$  tahun (hipertensi), menderita DM  $\geq 2$  tahun dan hipertensi  $> 5$  tahun, pasien dengan pengguna antidiabetik oral serta bersedia menjadi responden. Sedangkan kriteria eksklusi adalah memiliki gangguan bicara dan pendengaran, berprofesi sebagai tenaga kesehatan, pasien yang sudah memiliki alat bantu pengingat pengobatan, pasien meninggal serta pasien dengan komplikasi penyakit. Penelitian ini telah memperoleh izin dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman (Ref: 0630/KEPK/II/2019).

Instrumen pengukuran kepatuhan menggunakan kuesioner MARS versi Bahasa Indonesia yang dinyatakan valid dan reliabel untuk mengukur tingkat kepatuhan minum obat pasien dengan nilai cronbach alpha 0,803<sup>(16)</sup>. Kuesioner ini terdiri dari 10 item pertanyaan, dimana pertanyaan nomor 1-6, 9 dan 10 dengan jawaban “ya” akan bernilai 0 dan jawaban “tidak” bernilai 1 serta pertanyaan nomor 7 dan 8 dengan jawaban “ya” akan bernilai 1 dan jawaban “tidak” bernilai 0. Tingkat kepatuhan pasien dinilai dengan melihat jumlah skor jawaban, yaitu dikatakan patuh jika total skor = 6-10, dan tidak patuh jika total skor = 0-5<sup>(16)</sup>.

Instrumen standar konseling menggunakan standar pedoman konseling kefarmasian yang diterbitkan oleh Direktorat Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun 2007<sup>(17)</sup>. Pedoman tersebut mencakup ceklist kegiatan konseling yang akan dilakukan kepada semua responden yang diikutsertakan dalam waktu yang sama untuk menghindari bias pengukuran. Konseling dilakukan oleh apoteker yang bertugas pada masing-masing Puskesmas.

Alat bantu pengingat pengobatan pada penelitian

ini berupa kartu minum obat mandiri yang diterbitkan oleh Direktorat Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun 2007<sup>(17)</sup>. Kartu ini terdiri dari kolom 4 pembagian waktu (pagi, siang, sore dan malam), kolom waktu minum dan tanggal minum obat. Kartu tersebut dibuat untuk masing-masing obat yang diresepkan<sup>(17)</sup>. Alat bantu tersebut disediakan oleh peneliti sesuai dengan kelompok penelitian.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Karakteristik Sosiodemografi.** Karakteristik responden yang mendominasi pada penelitian ini berjenis kelamin perempuan dengan rentang umur 60-69 tahun yang memiliki tingkat pendidikan rendah. Keadaan ini dimungkinkan membuat semua responden tinggal bersama keluarganya. Kedua kelompok responden dalam kategori indeks massa tubuh (IMT) normal walaupun berstatus tidak bekerja. Mayoritas responden DM mengkonsumsi kombinasi 2 obat antidiabetes (glimepiride dan metformin) dan

responden hipertensi mengkonsumsi obat tunggal (amlodipine) (Tabel 1).

Perempuan beresiko lebih besar untuk menderita DM tipe 2 berhubungan dengan faktor kehamilan dan peningkatan IMT<sup>(18)</sup>. Hormon estrogen perempuan juga tidak mampu menghasilkan *High Density Lipoprotein* (HDL), sehingga meningkatkan aterosklerosis yang menyebabkan peningkatan tekanan darah pada wanita<sup>(19)</sup>. Pada pasien DM, semakin bertambahnya usia menyebabkan kondisi insulin menjadi resisten sehingga tidak dapat mengontrol kadar gula darah<sup>(20)</sup>. Sedangkan pada pasien hipertensi, semakin bertambahnya umur terjadi perubahan struktur pada aorta, sehingga meningkatkan tekanan darah sistolik<sup>(19)</sup>. Pasien yang tidak bekerja akan mengalami penurunan aktifitas fisik yang dapat menyebabkan penurunan sekresi insulin<sup>(21)</sup> dan resiko hipertensi<sup>(22)</sup>.

Pasien dengan tingkat pendidikan tinggi memiliki pengetahuan, perhatian dan kepatuhan yang lebih baik dalam menjalani terapi<sup>(23)</sup>. Tingkat pendidikan secara tidak langsung berpengaruh terhadap gaya hidup yaitu

**Tabel 1. Karakteristik pasien DM tipe 2 dan hipertensi prolans.**

Karakteristik	DM			Hipertensi		
	Konseling dengan Alat Bantu	Konseling	<i>p-value</i>	Konseling dengan Alat Bantu	Konseling	<i>p-value</i>
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
<b>Jenis Kelamin</b>						
Laki-Laki	2 (6,1)	8 (24,2)	0,409	6 (16,7)	3 (8,3)	0,418
Perempuan	31 (93,9)	25 (75,8)		30 (83,3)	33 (91,7)	
<b>Umur</b>						
40-49 tahun	0 (0)	0 (0)	0,508	2 (5,6)	4 (11,1)	0,740
50-59 tahun	10 (30,3)	9 (27,3)		8 (22,2)	18 (50,0)	
60-69 tahun	18 (54,5)	15 (45,5)		26 (72,2)	14 (38,9)	
70-79 tahun	5 (15,2)	9 (27,3)		0 (0)	0 (0)	
<b>Pekerjaan</b>						
Bekerja	8 (24,2)	15 (45,5)	0,193	17 (47,2)	14 (38,9)	0,342
Tidak bekerja	25 (75,8)	18 (54,5)		19 (52,8)	22 (61,1)	
<b>Pendidikan</b>						
SD	17 (51,5)	15 (45,5)	0,704	28 (77,8)	33 (91,7)	0,919
SMP	7 (21,2)	7 (21,2)		0 (0)	2 (5,6)	
SMA	7 (21,2)	11 (33,0)		0 (0)	0 (0)	
S1	2 (6,1)	0 (0)		3 (8,3)	0 (0)	
Tidak sekolah	0 (0)	0 (0)		5 (13,9)	1 (2,8)	
<b>Obat</b>						
Tunggal	1 (3,0)	0 (0)	0,561	20 (55,6)	17 (47,2)	0,709
Kombinasi	32 (97,0)	33 (100,0)		16 (44,4)	19 (52,8)	
<b>Indeks Massa Tubuh (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Kurus (<18,5)	1 (3,0)	2 (6,1)	0,467	3 (8,3)	0 (0)	0,779
Normal (≥18,5-<24,9)	20 (60,6)	14 (42,4)		17 (47,2)	25 (69,4)	
BB lebih (≥25,0-<27)	5 (15,2)	9 (27,3)		10 (27,8)	6 (16,7)	
Obesitas (≥27,0)	7 (21,2)	8 (24,2)		6 (16,7)	5 (13,9)	
<b>Status Tinggal bersama Keluarga</b>						
Tinggal Bersama Keluarga	33 (100,0)	33 (100,0)	-	36 (100,0)	36 (100,0)	-



yang diterima dapat diingat dengan mudah dan lebih efektif<sup>(31)</sup>.

Alat bantu berupa kartu pengobatan yang diberikan pada pasien hipertensi dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam minum obat<sup>(32)</sup>. Kartu tersebut dapat memberikan efek yang lebih positif karena di dalamnya terdapat waktu penggunaan obat sehingga tingkat kesalahan dalam menggunakan obat akan menurun dan dapat lebih mempermudah mengingat kapan waktu minum obat<sup>(31)</sup>. Pasien DM dan Hipertensi kemungkinan dapat mengalami penurunan daya ingat karena terhambatnya aliran darah yang menuju otak, sehingga kartu pengingat dapat menjadi solusi yang tepat bagi pasien.

Pemberian intervensi berupa konseling saja pada pasien DM dan hipertensi menunjukkan nilai *p-value* sebesar  $0,000 < 0,05$  (Tabel 3). Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok konseling saat sebelum dan sesudah diberikan intervensi. Penelitian lain juga menyatakan pasien DM yang diberikan konseling memiliki *p-value*  $< 0,05$ <sup>(33)</sup>.

Pemberian konseling dapat memberikan kesempatan kepada pasien maupun keluarga pasien untuk mengeksplorasi diri mengenai kesehatannya. Selain itu, konseling yang diberikan oleh apoteker akan dapat membantu dalam meningkatkan pengetahuan, pemahaman dan kesadaran pasien maupun keluarga pasien<sup>(29)</sup>. Penelitian lain pada pasien hipertensi menyatakan terdapat perbedaan yang signifikan antara kepatuhan sebelum dan sesudah diberikan konseling<sup>(29)</sup>. Konseling dapat memberi informasi tentang obat tetapi sekaligus memberikan pendidikan dan pemahaman tentang pengobatannya dan memastikan bahwa pasien dapat menggunakan obat dengan benar<sup>(6,13)</sup>. Analisis perbedaan kepatuhan antara kelompok konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dan kelompok konseling saja pada pasien DM menunjukkan *p-value* sebesar  $0,001 < 0,05$  dan pada pasien hipertensi sebesar  $0,040 < 0,05$  (Tabel 3). Hal ini berarti ada perbedaan yang signifikan antara kelompok konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dan kelompok konseling.

Hasil nilai peningkatan kepatuhan (mean ranks) pasien DM pada kelompok konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dibandingkan kelompok konseling saja sebesar  $16,00 > 15,00$ , sedangkan pada pasien hipertensi sebesar  $16,12 > 15,36$ . Hasil ini menyimpulkan bahwa pemberian konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan lebih berpengaruh terhadap kepatuhan pasien DM tipe 2 dan Hipertensi.

Kombinasi konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan yang diberikan kepada pasien DM tipe 2 lebih efektif dibandingkan dengan konseling saja.

Kombinasi ini bertujuan sebagai media pengingat pasien dalam mengonsumsi obat, sehingga pasien dapat lebih mudah memahami waktu penggunaan obat dan informasi obat yang digunakan dalam terapi. Pemberian konseling dan alat bantu pengobatan pada pasien hipertensi bertujuan sebagai media pengingat pengobatan bagi pasien agar tidak terjadi kesalahan dalam waktu penggunaan obat serta lebih memahami tentang informasi obat yang digunakan dalam terapi sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan.

**Pengaruh Konseling.** Pengaruh konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan terhadap penurunan outcome klinik. Pemberian intervensi berupa konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan pada pasien DM dan hipertensi menunjukkan *p-value*  $0,000 < 0,05$  (Tabel 4) yang berarti ada perbedaan nilai outcome klinik yang signifikan sebelum dan sesudah diberikan intervensi. Penelitian pada pasien DM menyatakan terdapat peningkatan ketercapaian target terapi berupa penurunan kadar GDP pada kelompok yang diberikan konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan<sup>(30)</sup>. Pelayanan kefarmasian yang dilakukan apoteker kepada pasien DM tipe 2 dapat bermanfaat dalam peningkatan kepatuhan penggunaan obat pasien, sehingga dapat dicapai keberhasilan terapi yang diinginkan<sup>(11)</sup>.

Penelitian lain pada pasien hipertensi menyatakan alat pengingat berupa kartu pengobatan bertujuan untuk mengingatkan pasien dalam minum obat antihipertensi agar tumbuh kesadaran untuk patuh minum obat dan memiliki motivasi dalam menjalani pengobatan secara rutin<sup>(32)</sup>. Pemberian kartu pengobatan dapat memberikan dampak positif dalam peningkatan kepatuhan pasien dan minum obat serta pasien dapat dengan mudah mengenali obat hipertensi sehingga tekanan darah pasien dapat terkontrol<sup>(32)</sup>.

Pemberian intervensi berupa konseling saja pada pasien DM dan hipertensi menunjukkan *p-value* sebesar  $0,000 < 0,05$  disimpulkan terdapat perbedaan nilai outcome klinik yang signifikan sebelum diberikan konseling dan setelah diberikan konseling. Penelitian pada pasien DM menyatakan terdapat penurunan kadar GDP sebelum dan sesudah diberikan konseling<sup>(33)</sup>. Konseling yang dilakukan apoteker memiliki dampak dalam hal peningkatan persepsi pasien tentang penyakit DM, diet yang harus dijalani dan perubahan gaya hidup pasien DM tipe 2 sehingga kadar gula darah pasien dapat terkontrol dengan baik<sup>(34)</sup>.

Penelitian lain pada pasien hipertensi menyatakan terdapat penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah dilakukan konseling<sup>(35)</sup>. Metode konseling dapat meningkatkan pengetahuan, sikap positif dan

**Tabel 4. Analisis pengaruh konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dan konseling terhadap kadar GDP dan tekanan darah sistolik diastolik sebelum dan sesudah intervensi.**

Kelompok	N	DM						Hipertensi								
		Rerata ± SD	p- value	Rerata ± SD	Mean Ranks (nega- tive ranks)	p- value selisih	N	Rerata ± SD	p- value	Sistolik Rerata ± SD selisih	Mean Ranks (nega- tive ranks)	p- value selisih	Rerata ± SD	p- value	Diastolik Rerata ± SD	Mean Ranks (nega- tive ranks)
Konseling dan alat bantu pengingat pengobatan Pra intervensi	33	171,10 ±57,24	0,000	50,89 ±44,98	17,44	36	144,44 ±11,513	0,000	11,944 ±8,131	19,22	0,000	88,89 ±6,559	0,000	6,111 ±5,869	17,90	0,887
Pre intervensi		120,21 ±38,81		132,50 ± 8,062			82,78 ±5,662					0,049		0,041		
Konseling Pra intervensi	33	177,14 ±62,35	0,000	36,98 ±54,76	17,33	36	142,28 ±14,265	0,000	6,389 ±7,802	15,75	0,000	88,61 ±6,504	0,000	5,556 ±5,704	17,45	
Pre intervensi		140,15 ±44,83		136,39 ± 9,900			83,06 ±6,684									

kepatuhan berobat pada penderita hipertensi sehingga akan meningkatkan keyakinan/ kepercayaan pasien untuk berobat dan mengontrol tekanan darah secara teratur seiring dengan peningkatan pemahaman yang mereka miliki<sup>(36)</sup>.

Analisis perbedaan nilai outcome klinik antara kelompok konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dan kelompok konseling saja pada pasien DM menunjukkan *p-value* 0,049 < 0,05. Sedangkan pada pasien hipertensi menunjukkan nilai *p-value* sistolik sebesar 0,041 < 0,05 dan diastolik 0,887 > 0,05. Hal ini berarti ada perbedaan yang signifikan antara kelompok konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dan kelompok konseling saja terhadap penurunan outcome klinik.

Selain itu, hasil rata-rata penurunan kadar GDP pada pasien DM kelompok konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dibandingkan kelompok konseling saja sebesar 17,44 mg/dL > 17,33 mg/dL. Sedangkan pada pasien hipertensi rata-rata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 19,22 mmHg > 15,75 mmHg dan diastolik 17,90 mmHg > 17,45 mmHg. Hasil ini berarti pemberian konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan lebih berpengaruh terhadap penurunan outcome klinik. Pada pasien DM, konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan lebih efektif dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan konseling biasa. Adanya alat bantu pengingat pengobatan ini, pasien akan merasa diperhatikan dan dipedulikan oleh orang lain dan

akan membuat pasien selalu ingat untuk mengonsumsi obat sehingga pasien patuh dalam menggunakan obat. Naik turunnya kadar gula darah dipengaruhi karena banyak faktor, diantaranya yaitu diet, aktivitas fisik, kepatuhan minum obat dan pengetahuan. Selain itu, perlu adanya pemberian motivasi dengan membentuk tim motivator yang rutin memberikan motivasi kepada pasien DM tipe 2.

Pada pasien hipertensi, konseling dengan alat bantu pengingat pengobatan dan konseling saja berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat pasien, namun hasil peningkatan kepatuhan hanya berpengaruh pada tekanan darah sistolik saja. Hal ini dimungkinkan adanya faktor gaya hidup pasien yang mempengaruhi tekanan darah. Terapi pada tekanan darah seharusnya dilakukan secara menyeluruh yang meliputi berhenti merokok, penurunan kadar lipid, pengurangan konsumsi garam, olahraga secara rutin, dan menurunkan berat badan<sup>(37)</sup>.

## SIMPULAN

Intervensi yang diberikan berpengaruh terhadap peningkatan kepatuhan minum obat serta mengontrol outcome klinik pasien DM tipe 2 dan pasien hipertensi di Puskesmas (*p-value* 0,000 < 0,05). Kombinasi intervensi konseling apoteker dengan alat bantu pengingat pengobatan lebih efektif dalam meningkatkan kepatuhan minum obat dengan nilai rerata poin peningkatan kepatuhan sebesar 16,00 (DM)

dan 16,2 (hipertensi), serta lebih efektif menurunkan outcome klinik dengan nilai rerata penurunan GDP sebesar 17,44 mg/dl dan rerata penurunan tekanan darah sebesar 17,90 mmHg.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada apoteker di Puskesmas wilayah Purwokerto yang telah membantu dan terlibat dalam penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Mendis S. Global status report on noncommunicable diseases. Switzerland: World Health Organization; 2014.
- Williams R, Colagiuri S, Almutairi R, Montoya PA, Abdul B, Beran D, et al. IDF DIABETES ATLAS. 9th ed. International Diabetes Federation; 2019.
- Balitbangkes. Laporan Nasional Riskesdas 2018 [Internet]. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019. Available from: <http://labdata.litbang.kemkes.go.id/ccount/click.php?id=19>
- Peltzer K, Pengpid S. The Prevalence and Social Determinants of Hypertension among Adults in Indonesia: A Cross-Sectional Population-Based National Survey. *International Journal of Hypertension*. 2018;1-9.
- Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Medication adherence in the elderly. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2016.7(2):64-7.
- Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Dia Care*. 2017.40(11):1588-96.
- Abebe SM, Berhane Y, Worku A, Getachew A. Prevalence and Associated Factors of Hypertension: A Cross-sectional Community Based Study in Northwest Ethiopia. *PLoS ONE*. 2015.10(4):e0125210.
- Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol*. 2019.10:56.
- Yudia N, Syafrita YMR. Artikel penelitian perbedaan fungsi kognitif antara pasien diabetes melitus di rsup dr m djamil padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2017.6(2):311-7.
- Sharp SI, Aarsland D, Day S, Sønnesyn H, Ballard C. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011.26(7):661-9.
- Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Medication adherence in the elderly. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2016.7(2):64-7.
- Paraidathathu T, Azuana, Islahudin F, Ahmad. Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *PPA*. 2013:525.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]* 2014 [cited 2020 Oct 6]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
- Galistiani GF, Wibowo MINA, Gladiwati R, Merishandy D. Satisfaction's Level of Hypertensive Patients towards Pharmacy Counseling with Al-Quran Based at Karya Sehat Pharmacy in Purwokerto, Banyumas Regency. *Indones J Clin Pharm*. 2018.7(1):38-44.
- Najiha MR, Utaminigrum W, Wibowo MINA. Peran Home pharmacy care Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Prolanis Terhadap Tingkat Kepatuhan dan Keberhasilan Terapi di BP Sentra Medika Lebaksiu Tegal. *J Trop Pharm Chem*. 2017.4(2):60-5.
- Alfian R, Maulan A, Putra P. Uji Validitas Dan Reliabilitas Kuesioner Medication Adherence Report Scale (Mars) Terhadap Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 2017.2:176-83.
- Muchid A, Wujati W, Meutia F, Rahim R, Komar Z. Pedoman Konseling Pelayanan Kefarmasian di Sarana Kesehatan. Jakarta: Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan; 2007.
- Tandra H. Life healthy with diabetes cetakan 1. Yogyakarta: Rapha Publishing; 2013.
19. Anonim. Pedoman teknis penemuan dan tatalaksana hipertensi. 1st ed. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2015.
- Isnaini N R. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *Jurnal Keperawatan dan Kebidanan Aisyiyah*. 2018;14(1):59-68.
- Anonim. Petunjuk teknis pengukuran faktor resiko diabetes melitus. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2008.
- Ramdhani J, Yetti K HT. Karakteristik dan gaya hidup pasien hipertensi di rumah sakit al islam bandung. *Global Medical and Health Communication*. 2013.1(2):63-7.
- Al-Rasheedi A. The role of educational level in glycemic control among patients with type II diabetes mellitus. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2014.8(2):177-87.
- Anggara D PN. Faktor-faktor yang berhubungan dengan tekanan darah di puskesmas telaga murni cikarang barat. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2013. 5(1):20-5.
- Sulistyarini ML ST. Dukungan keluarga meningkatkan kepatuhan diet pasien diabetes mellitus di ruang rawat inap rs baptis kediri. *Jurnal STIKES*. 2013.6(1).
- Mahler C, Herman K, Horne R et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. translation and evaluation of the medication adherence report scale (MARS) in germany. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2010.16:574-9.
- Iewari NPWP, Wirasuta IMAG SN. Akseptabilitas pelayanan residensial kefarmasian pada pasien diabetes mellitus tipe II tanpa komplikasi. *Jurnal Universitas Udayana*. 2012:1-6.

28. Rasdianah N, Martodiharjo S, Andayani T, Hakim L. The Description of Medication Adherence for Patients of Diabetes Mellitus Type 2 in Public Health Center Yogyakarta. *Indones J Clin Pharm.*2016.5(4):249–57.
29. E R, SR R, Rani V. Impact Of Continuous Patient Counselling on Knowledge, Attitude, and Practices And Medication Adherence of Diabetic Patients Attending Outpatient Pharmacy Services. *Asian J Pharm Clin Res.*2015:9(1).
30. Nugraheni AY, Sari P AT. Pengaruh konseling apoteker dengan alat bantu pada pasien diabetes melitus. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi.* 2015.5(4):233–40.
31. Atik A. Adherence to the australian national inpatient medication chart : the efficacy of a uniform national drug chart on improving prescription error. *Jurnal of Evaluation in Clinical Practice.*2019.19:1–4.
32. Ariyani H, Dedi H AL. Kepatuhan pasien hipertensi setelah pemberian pill card di rs x banjarmasin. *Jurnal of Current Pharmaceutical Sciences.* 2018.1(2):81–8.
33. Nadia H, Murti AT CW. Pengaruh konseling farmasis terhadap kepatuhan penggunaan obat serta hasil terapi pasien diabetes melitus. *The 5th Urecol Proceeding.*2017.2:623–30.
34. Malathy R, Narmadha MP, Alfin JM et al. Effect of a diabetes counseling programme on knowledge, attitude and practice among diabetic patients in erode district of south india. *Journal of Young Pharmacists.* 2011.3(1):65–72.
35. Febriyanti Y, Murti AT CW. Pengaruh konseling apoteker terhadap tingkat kepatuhan dan hasil terapi pasien rawat jalan di poliklinik penyakit dalam. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi.* 2013.3(4):311–7.
36. Kressin NR, Fei W, Judith L et al. Hypertensive patients race, health beliefs, process of care, and medication adherence. *Society of General Internal Medicine.* 2007.22:768–74.
37. JNC. The seventh report of joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. US: Department of Health and Human Services; 2013.

## Pembuatan dan Karakterisasi Ko-kristal Flukonazol-Resorsinol (Preparation and Characterization of Fluconazole- Resorcinol Co-crystal)

FIKRI ALATAS<sup>1\*</sup>, HESTIARY RATIH<sup>1</sup>, TITTA HARTYANA SUTARNA<sup>1</sup>, YOGA WINDU  
WARDHANA<sup>2</sup>, DINI TERESLINA<sup>1</sup>, & SUNDANI NURONO SOEWANDHI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kelompok Keahlian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani,  
Jl. Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi, Indonesia, 40521.

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Jatinangor, Sumedang, Indonesia.

<sup>3</sup>Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha 10, Bandung, Indonesia.

Diterima 14 Oktober 2019, Disetujui 25 September 2020

**Abstrak:** Flukonazol (FLU), suatu anti jamur oral yang banyak digunakan pada pengobatan vaginitis dan kandidiasis diketahui memiliki bioavailabilitas kecil karena kelarutannya rendah. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuat dan mengkarakterisasi ko-kristal flukonazol-resorsinol (FLU-RES). Penyiapan ko-kristal dilakukan menggerus bersamaan campuran ekuimolar FLU-RES yang ditetaskan sedikit etanol. Metode difraksi sinar-X serbuk, *differential scanning calorimetry* (DSC), dan mikroskop polarisasi dilakukan untuk mengkarakterisasi pembentukan ko-kristal FLU-RES. Pengujian sifat fisikokimia meliputi uji kelarutan di dalam air dan uji disolusi dalam larutan dapar pH 1,2; 4,5 dan 6,8. Difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan FLU-RES menunjukkan keberadaan puncak-puncak baru dan hilangnya puncak-puncak utama FLU dan RES. Karakterisasi dengan DSC dan mikroskop polarisasi juga menunjukkan adanya pembentukan ko-kristal antara FLU-RES. Kelarutan ko-kristal FLU-RES dalam air dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan FLU murni, sementara laju disolusinya 1,67-1,72 kali lebih cepat daripada FLU murni.

**Kata kunci:** flukonazol, resorsinol, kelarutan, ko-kristal, difraksi sinar-X serbuk.

**Abstract:** Fluconazole (FLU), an oral antifungal widely used in the treatment of vaginitis and candidiasis, is known to have low bioavailability due to its low solubility. The purpose of this study was to prepare and characterize co-crystal fluconazole-resorsinol (FLU-RES). The preparation of co-crystal was performed by grinding together the equimolar mixture of FLU-RES which is dripped with a few ethanol. Powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), and polarized microscopy methods were performed to characterize the formation of FLU-RES co-crystal. Relevant physicochemical properties include solubility tests in water and dissolution tests in pH 1.2; 4.5 and 6.8 buffer solution. The powder X-ray diffractogram of FLU-RES milled result showed the presence of new peaks and loss of the main peaks of FLU and RES. The characterization of grinding result by DSC and polarized microscopy methods also showed the co-crystal formation between FLU and RES. The solubility of FLU-RES co-crystal in water is solubility two folds more than pure FLU, while its dissolution rate is 1.67-1.72 times faster than pure FLU.

**Keywords:** fluconazole, resorcinol, solubility, co-crystal, powder X-ray diffraction.

---

\*Penulis korespondensi

Email: fikri.alatas@lecture.unjani.ac.id



## PENDAHULUAN

FLUKONAZOL (FLU) adalah anti jamur derivat triazol yang mempengaruhi aktivitas sitokrom P450, menurunkan aktivitas enzim jamur yang diperlukan untuk demethylation dari 14-alpha-metil sterol ke ergosterol. Obat ini digunakan untuk vaginitis dan kandidiasis mukosa. Kelarutan FLU dalam air yang sangat rendah, sehingga dapat menurunkan ketersediaan hayatinya.

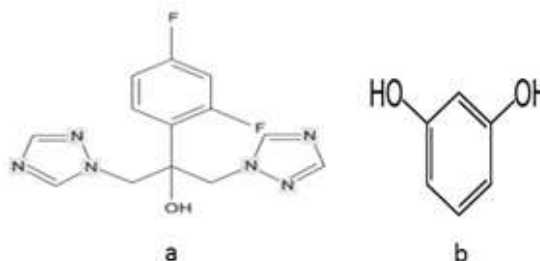
Ko-kristal dapat menjadi alternatif padatan baru untuk memperbaiki sifat-sifat fisikokimia obat yang kurang menguntungkan, seperti kelarutan, sifat mekanis, higroskopisitas, dan stabilitas<sup>(1)</sup>. Ko-kristal merupakan penggabungan dua atau lebih molekul obat dengan eksipien atau obat dengan obat lainnya dalam perbandingan stoikiometrik dalam suatu kisi kristal yang dihubungkan dengan ikatan non-kovalen, seperti ikatan hidrogen<sup>(2)</sup>.

Kelarutan bahan aktif farmasi (BAF) yang buruk yang berdampak terhadap laju disolusi dan ketersediaan hayatinya dapat diperbaiki melalui pembentukan ko-kristal<sup>(3,4)</sup>. Ko-kristal tidak hanya dapat dibuat untuk obat-obat yang bersifat asam atau basa lemah, tetapi dapat juga untuk obat-obat yang tidak terionisasi<sup>(2,5)</sup>. Keberadaan dua cincin triazol yang banyak mengandung akseptor ikatan hidrogen pada atom N seperti pada FLU seperti ditampilkan pada Gambar 1a, membuat obat ini memiliki peluang besar untuk membentuk ko-kristal bila berinteraksi dengan golongan asam-asam karboksilat. FLU diketahui mampu membentuk ko-kristal dengan asam salisilat<sup>(6)</sup>. FLU juga dapat membentuk ko-kristal dengan asam-asam dikarboksilat, seperti asam maleat, asam fumarat, dan asam glutarat<sup>(7)</sup>, asam malat, asam adipat, asam dipikolinat<sup>(8)</sup>.

Selain golongan asam-asam karboksilat golongan polifenol juga sering digunakan sebagai bahan pembentuk ko-kristal atau *co-crystal former* (CCF), karena memiliki banyak gugus hidroksi. Resorsinol (RES) seperti ditampilkan pada Gambar 1b sering digunakan sebagai CCF, karena memiliki dua gugus hidroksi aromatik. Gugus hidroksi dapat bertindak sebagai donor ikatan hidrogen pada pembentukan ko-kristal. RES merupakan CCF yang aman untuk dikonsumsi manusia dan termasuk dalam daftar 'Everything Added to Food in the United States' (EAFUS) yang diterbitkan oleh FDA yang merupakan daftar bahan tambahan makanan yang digunakan di Amerika Serikat dan tersedia dalam jaringan internet.

RES banyak digunakan sebagai CCF pada pembentukan ko-kristal, antara lain dengan curcumin<sup>(9)</sup>, asam nalidiksate<sup>(10)</sup>, dan artemisinin<sup>(11)</sup>. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi

pembentukan ko-kristal antara flukonazol-resorsinol dan mengetahui pengaruhnya terhadap kelarutan dan laju disolusi flukonazol.



Gambar 1. Struktur kimia (a) flukonazol dan (b) resorsinol.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan aktif flukonazol yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari Chemo, Switzerland, sementara resorsinol dibeli dari Sigma-Aldrich. Pelarut dan reagen, seperti etanol, natrium hidoksida, asam hidroklorida, kalium klorida, kalium dihidrogen fosfat, asam asetat, dan natrium asetat dibeli dari Merck, Indonesia.

**Alat.** Alat-alat yang digunakan adalah difraktometer sinar-X serbuk (Philips PW1710), *differential scanning calorimeter* (Shimadzu DSC-60 Plus), mikroskop polarisasi (Olympus BX-53), kamera (Optilab advance Plus), spektrofotometer UV-Visible (Shimadzu UV-1800), *orbital shaker* (IKA-260), *dissolution tester* (ZRS-6G), mortar, dan lumpang.

**METODE. Pembuatan Ko-kristal FLU-RES.** Pembuatan ko-kristal dilakukan dengan metode penggilingan basah. Campuran fisik 306 mg (1 mmol) FLU dan 110 mg (1 mmol) RES digerus di dalam mortir selama lima menit dengan penambahan dua tetes etanol. Hasil penggilingan dikeringkan dan dikarakterisasi.

**Karakterisasi Ko-Kristal FLU-RES dengan Metode Difraksi Sinar-X Serbuk.** sebanyak masing-masing 100-200 mg sampel serbuk FLU murni, RES murni, dan hasil penggilingan basah campuran FLU-RES ditempatkan pada wadah kaca, permukaannya diratakan, dan dipindai pada alat difraktometer sinar-X serbuk Philips PW1710 *X-ray diffraction system* menggunakan anoda Cu. Tegangan dan arus generator berturut-turut dikondisikan pada 40 kv dan 25 mA, sedangkan kecepatan pemindaianya adalah 2°/menit pada rentang sudut  $2\theta=5-40^\circ$ .

**Karakterisasi Ko-Kristal dengan Differential Scanning Calorimeter (DSC).** Pengujian perilaku termal terhadap hasil penggilingan basah campuran FLU-RES dilakukan menggunakan instrumen Shimadzu DSC-60 Plus. Masing-masing sebanyak

5-10 mg sampel FLU murni, RES murni, dan hasil penggilingan basah campuran fisik FLU-RES ditempatkan dalam wadah panci aluminium yang ditutup dan dipanaskan pada rentang suhu 30-175 °C dengan kecepatan pemanasan 10°/menit.

**Karakterisasi Ko-Kristal dengan Mikroskop Polarisasi.** Sebanyak 1-2 mg campuran fisik FLU-RES diletakkan pada kaca objek dan ditutup dengan gelas penutup. Sisi gelas penutup diteteskan etanol dan diamati habit kristal yang terbentuk menggunakan mikroskop polarisasi Olympus BX-53 yang dilengkapi dengan kamera Optilab Advanced Plus. Hal yang sama juga dilakukan pada masing-masing FLU dan RES murni untuk melihat perbedaan morfologi (habit) kristal yang terbentuk.

**Penetapan Kadar Flukonazol dalam Larutan Campuran FLU-RES secara Spektrofotometri Ultraviolet Derivatif Pertama.** Larutan FLU 240 µg/mL dan RES 30 µg/mL dalam air dan ketiga larutan dapar (pH 1,2; 4,5 dan 6,8) disiapkan untuk memperoleh kurva serapan derivatif pertama dan menentukan panjang gelombang *zero crossing* RES. Kurva serapan derivatif pertama dikalkulasi secara langsung oleh perangkat lunak Shimadzu UV Probe yang diintegrasikan pada spektrofotometer UV-VIS Shimadzu UV-1800 berdasarkan kurva serapan normal dengan  $\Delta\lambda=8$  nm dan faktor=10. Larutan kurva kalibrasi derivatif pertama FLU pada panjang gelombang *zero crossing* RES dengan rentang konsentrasi 100-360 µg/mL.

**Uji Kelarutan FLU Murni dan Ko-Kristal FLU-RES.** Sebanyak masing-masing 250 mg FLU murni dan ko-kristal FLU-RES dimasukkan ke dalam vial yang berisi lima mL air dan dikocok menggunakan *orbital shaker* pada kecepatan 250 rotasi per menit (rpm) di suhu ruang. Setelah 24 jam sampel disaring dan filtrat dianalisis secara spektrofotometri ultraviolet derivatif pertama pada panjang gelombang 245,0 nm. Masing-masing sampel diuji sebanyak tiga kali. Konsentrasi flukonazol terlarut ditentukan dengan persamaan dari kurva kalibrasi flukonazol derivatif pertama dalam air.

**Uji Laju Disolusi Flukonazol dalam FLU Murni dan Ko-kristal FLU-RES.** Pengujian disolusi ko-kristal FLU-RES dan FLU murni menggunakan alat disolusi tipe dayung atau *paddle*, volume medium 900 mL, dengan laju pengadukan 50 putaran per menit (ppm). Pengujian dilakukan dilakukan masing-masing di dalam medium disolusi larutan dapar pH 1,2; 4,5 dan 6,8. Konsentrasi flukonazol terdisolusi dalam setiap sampel dianalisis secara spektrofotometri ultraviolet derivatif pertama.

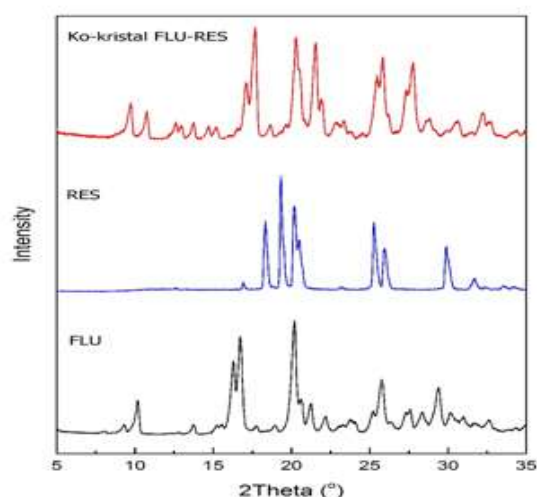
## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Pembuatan Ko-kristal FLU-RES.** Pembuatan ko-kristal flukonazol dilakukan dengan metode penggilingan basah, yaitu dengan cara menggerus bersama bahan obat dan CCF dengan penambahan sedikit pelarut. Metode ini dipilih karena dengan penggerusan dapat meningkatkan reaktivitas dari komponen pembentuknya dan dengan penambahan sedikit pelarut dapat mempercepat reaksi pembentukan ko-kristal<sup>(12-15)</sup>. Selain itu, metode ini juga lebih selektif dan lebih ramah lingkungan jika dibandingkan dengan metode pelarutan<sup>(16,17)</sup>.

Adanya sedikit pelarut dapat meningkatkan laju pembentukan ko-kristal. Pelarut berperan penting dalam proses penggilingan basah, sehingga pelarut yang dipilih minimal mampu melarutkan masing-masing bahan awal pembentuknya. Ko-kristal FLU-RES dibuat dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dengan etanol sebagai pelarut, karena kedua komponen pembentuknya larut dalam pelarut tersebut.

**Karakterisasi dengan Difraksi Sinar-X Serbuk.** Pengujian dengan difraktometer sinar-X serbuk dilakukan untuk karakterisasi awal terbentuknya ko-kristal. Karakterisasi awal bahan baku dilakukan dengan metode difraksi sinar-X serbuk. Karakterisasi dengan metode difraksi sinar-X serbuk sangat penting untuk mengetahui bentuk polimorf bahan baku yang digunakan.

Pola difraksi sinar-X serbuk ko-kristal FLU-RES hasil penggilingan basah dan komponen pembentuknya (FLU dan RES) ditampilkan pada Gambar 2. Flukonazol memiliki tiga bentuk polimorf,



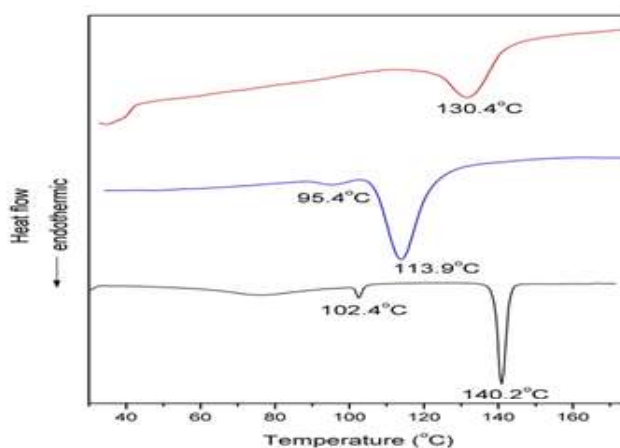
Gambar 2. Pola difraksi sinar-X serbuk ko-kristal FLU-RES dibandingkan dengan komponen-komponen pembentuknya.

yaitu bentuk I, bentuk II dan monohidrat. Pola difraksi sinar-X serbuk bahan baku FLU mempunyai puncak-puncak utama pada sudut  $2\theta$  9,3; 10,2; 16,3; 20,2 dan 25,8° dan ini sesuai dengan bentuk flukonazol monohidrat yang telah dilaporkan sebelumnya<sup>(18)</sup>. RES memiliki dua bentuk polimorf, yaitu bentuk  $\alpha$  dan  $\beta$ .

Bahan baku RES yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan bentuk  $\alpha$  dan memiliki puncak-puncak utama pada sudut  $2\theta$  16,9; 18,4; 19,4; 20,2; 20,6; 25,3; 26,0 dan 29,9°<sup>(19)</sup>. Pembentukan fasa ko-kristal dapat diamati dari perbedaan pola difraksi sinar-X serbuk antara hasil penggilingan dan masing-masing zat penyusunnya<sup>(20)</sup>. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan basah campuran ekuimolar FLU dan RES berbeda dengan difraktogram sinar-X serbuk FLU dan RES murni. Pembentukan ko-kristal FLU-

RES ditandai dengan munculnya puncak-puncak baru pada sudut  $2\theta$  = 9,7; 10,8; 12,6; 17,1; 17,7; 20,3; 21,5; dan 27,8°.

**Karakterisasi dengan DSC.** Termogram DSC dari ko-kristal FLU-RES hasil penggilingan basah pelarut dan masing-masing komponen murninya ditampilkan pada Gambar 3. Keberadaan dua puncak endotermik (102,4 dan 140,2 °C) pada termogram DSC FLU berturut-turut akibat terjadinya dehidrasi dan peleburan flukonazol monohidrat<sup>(18)</sup>. Termogram DSC RES menunjukkan terjadinya peleburan bentuk  $\alpha$  pada suhu 95,4 °C yang diikuti dengan transformasi polimorf ke bentuk yang diikuti dengan meleburnya bentuk  $\beta$  pada 113,9 °C<sup>(21,22)</sup>. Titik lebur ( $T_{peak}$ ) ko-kristal FLU-RES berada diantara titik lebur FLU dan RES, yaitu 130,4 °C.

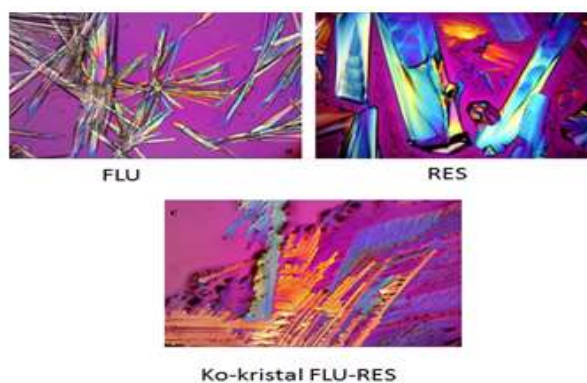


Gambar 3. Termogram DSC ko-kristal FLU-RES dibandingkan dengan komponen-komponen pembentuknya.

#### Karakterisasi dengan Mikroskop Polarisasi.

Gambar 4, menunjukkan ko-kristal FLU-RES (1:1) memiliki habit kristal yang berbeda dengan FLU dan RES setelah campuran fisik keduanya direkrustalisasi dengan metanol. Indikasi terbentuknya ko-kristal dapat dilakukan dengan menggunakan mikroskop

polarisasi. Perbedaan habit kristal antara campuran zat aktif dan CCF dengan habit kristal masing-masing komponen pembentuknya setelah direkrustalisasi dalam pelarut yang sama dapat menunjukkan terbentuknya ko-kristal.

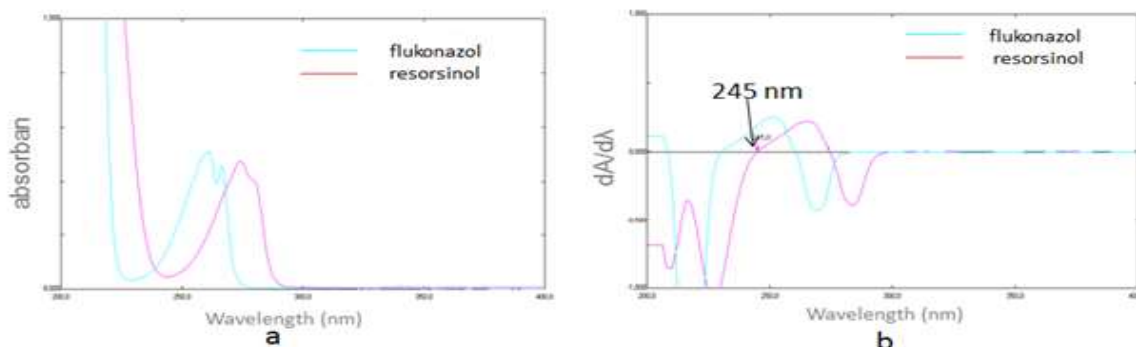


Gambar 4. Foto mikroskop polarisasi habit ko-kristal FLU-RES dibandingkan dengan komponen-komponen pembentuknya setelah direkrustalisasi dalam pelarut etanol.

**Penetapan Kadar Flukonazol dalam Campuran FLU-RES.** Kurva serapan normal dan derivatif pertama antara FLU dan RES ditampilkan pada Gambar 5. Gambar 5a menunjukkan spektrum serapan FLU dan RES tumpang tindih pada rentang panjang gelombang 200-300 nm. RES dapat memberikan serapan pada rentang panjang gelombang tersebut, sehingga penetapan kadar FLU tidak dapat dilakukan dengan pengukuran serapan secara langsung. Spektrofotometri derivatif pertama dilakukan untuk menetapkan kadar FLU tanpa adanya interferensi dari RES. Cara ini mampu menyelesaikan dua spektrum serapan yang tumpang tindih dalam penetapan kadar campuran dua komponen menggunakan teknik *zero-crossing*<sup>(23)</sup>.

Gambar 5b merupakan kurva serapan derivatif pertama FLU dan RES. Penentuan panjang gelombang *zero-crossing* RES dilakukan dengan

mentransformasikan spektrum serapan kedua komponen menjadi spektrum turunan pertama dengan menggunakan perangkat lunak Shimadzu UVPC. Kurva serapan derivatif pertama menunjukkan panjang gelombang *zero-crossing* RES adalah 245 nm. Nilai sinyal derivatif pertama ( $dA/d\lambda$ ) RES pada panjang gelombang *zero-crossing* adalah nol, sehingga serapan derivatif pertama yang muncul pada panjang gelombang tersebut hanya disebabkan oleh FLU. Untuk itu, kadar FLU ditentukan pada panjang gelombang 245 nm. RES memiliki panjang gelombang *zero-crossing* derivatif pertama yang sama di dalam pelarut air, larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2; dapar asetat pH 4,5 dan dapar fosfat pH 6,8. Untuk selanjutnya metode ini diterapkan untuk menetapkan kadar flukonazol terlarut pada uji kelarutan dan laju disolusi.



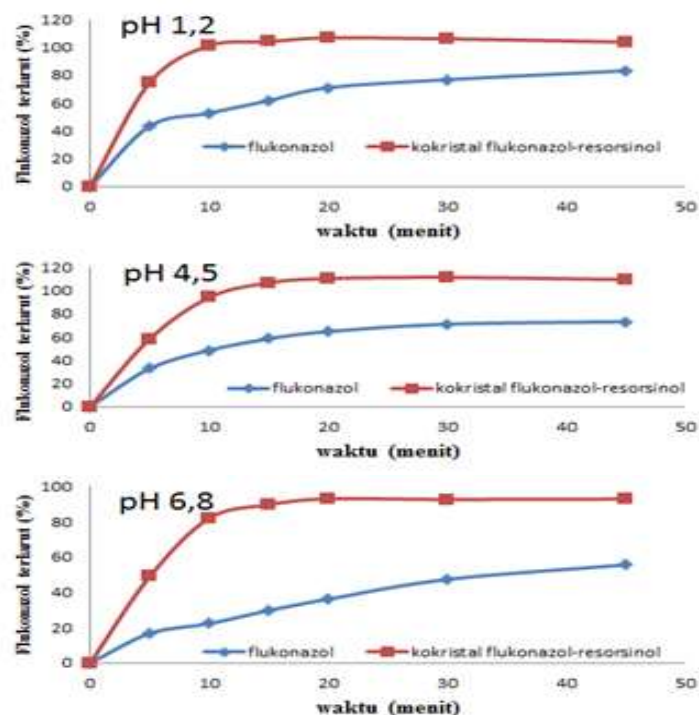
Gambar 5. Kurva serapan (a) normal dan (b) derivatif pertama spektrofotometri ultraviolet larutan campuran flukonazol 240  $\mu\text{g/mL}$  dan resorsinol 30  $\mu\text{g/mL}$  dalam air.

**Kelarutan Ko-kristal FLU-RES.** Uji kelarutan dilakukan dengan membandingkan kelarutan dalam air pada suhu ruang dari kokristal FLU-RES dengan FLU murni. Hasil uji kelarutan pada Gambar 6, menunjukkan bahwa kelarutan flukonazol dalam ko-kristal meningkat sebesar dua kali lipat FLU murni. Kelarutan FLU murni dan ko-kristal FLU-RES berturut-turut  $5,05 \pm 0,02$  dan  $10,17 \pm 0,04$  mg/mL. Peningkatan kelarutan flukonazol dua kali lipat pada ko-kristal ini diduga akibat terbentuknya ikatan hidrogen antara FLU dan RES pada ko-kristal FLU-RES yang menyebabkan flukonazol menjadi lebih polar.

**Laju Disolusi Ko-kristal FLU-RES.** Proses penyerapan obat di saluran cerna sangat ditentukan oleh tahap disolusi. Laju disolusi obat tinggi akan membuat absorpsi obat menjadi lebih tinggi. Uji laju disolusi partikulat dilakukan terhadap FLU murni dan ko-kristal FLU-RES dalam media dapar asam hidroklorida pH 1,2; dapar sitrat pH 4,5 dan dapar asetat pH 6,8. Gambar 6, menunjukkan laju disolusi flukonazol dari ko-kristal FLU-RES dalam ketiga

media tersebut dibandingkan dengan FLU murni.

Pembentukan kokristal flukonazol dengan resorsinol dapat meningkatkan laju disolusi flukonazol di dalam ketiga media. Persentase flukonazol terlarut dari ko-kristal FLU-RES dalam media dapar hidroklorida pH 1,2 setelah 5 menit 1,67 kali lebih tinggi daripada FLU murni. Persentase flukonazol terlarut pada ko-kristal FLU-RES dan FLU murni berturut-turut adalah 74,69 dan 43,42%. Persentase flukonazol terlarut dari ko-kristal FLU-RES di dalam media dapar pH 1,2 dan 4,5 telah mencapai 100% berturut-turut pada menit ke-10 dan 15, sedangkan dari FLU murni belum mencapai 100% hingga menit ke-45. Pada media larutan dapar pH 6,8, persentase flukonazol terlarut dari ko-kristal FLU-RES lebih tinggi 1,72 kali daripada FLU murni, dimana flukonazol terlarut pada ko-kristal FLU-RES mencapai 92,9%, sedangkan FLU murni hanya 55,6%. Peningkatan laju disolusi flukonazol dari ko-kristal FLU-RES disebabkan oleh kenaikan kelarutan flukonazol pada padatan ko-kristal tersebut.



Gambar 6. Profil laju disolusi (-) FLU murni dan (-) ko-kristal FLU-RES di dalam media larutan dapar pH 1,2; 4,5 dan 6,8.

### SIMPULAN

Ko-kristal fluconazol-resorsinol (FLU-RES) dapat dibuat dengan teknik penggilingan basah menggunakan etanol sebagai pelarut dengan pola difraksi sinar-X serbuk, termogram DSC, habit kristal yang khas. Kelarutan ko-kristal FLU-RES dalam air dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan FLU murni, sementara laju disolusinya 1,67-1,72 kali lebih cepat daripada FLU murni.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani atas bantuan dana yang diberikan untuk penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. Vol. 419, International Journal of Pharmaceutics. 2011. 1–11.
2. Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int J Pharm.* 2006;320(1–2):114–23.
3. Chen Y, Li L, Yao J, Ma YY, Chen JM, Lu TB. Improving the solubility and bioavailability of apixaban via apixaban-oxalic acid cocrystal. *Cryst Growth Des.* 2016;16(5):2923–30.
4. Shaikh R, Singh R, Walker GM, Croker DM. Pharmaceutical Cocrystal Drug Products : An Outlook on Product Development. *Trends Pharmacol Sci.* 2018. 1–16.
5. Vishweshwar P, McMahon JJA, Bis J a., Zaworotko MJ. Pharmaceutical co-crystals. *J Pharm Sci.* 2006;95(3):499–516.
6. Kastelic J, Lah N, Kikelj D, Leban I. A 1:1 cocrystal of fluconazole with salicylic acid. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun.* 2011;67(9):370–2.
7. Kastelic J, Hodnik Ž, Šket P, Plavec J, Lah N, Leban I, et al. Fluconazole cocrystals with dicarboxylic acids. *Cryst Growth Des.* 2010;10(11):4943–53.
8. Dayo Owoyemi BC, Da Silva CCP, Souza MS, Diniz LF, Ellena J, Carneiro RL. Fluconazole: Synthesis and structural characterization of four new pharmaceutical co-crystal forms. *Cryst Growth Des.* 2019;19(2):648–57.
9. Sanphui P, Goud NR, Khandavilli UBR, Nangia A. Fast dissolving curcumin cocrystals. *Cryst Growth Des.* 2011;11(9):4135–45.
10. Gangavaram S, Raghavender S, Sanphui P, Pal S, Manjunatha SG, Nambiar S, et al. Polymorphs and cocrystals of nalidixic acid. *Cryst Growth Des.* 2012;12(10):4963–71.
11. Karki S, Friščić T, Fábrián L, Jones W. New solid forms of artemisinin obtained through cocrystallisation. *CrystEngComm.* 2010;12(12):4038.
12. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int J Pharm.* 2011;419(1–2):1–11.

13. Cerreia Vioglio P, Chierotti MR, Gobetto R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;117:86–110.
14. Hasa D, Jones W. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;117:147–61.
15. Shan N, Toda F, Jones W. Mechanochemistry and cocrystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chem Commun (Camb).* 2002;(20):2372–3.
16. Trask A V, Motherwell WDS, Jones W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. *Chem Commun (Camb).* 2004;(7):890–1.
17. Braga D, Grepioni F. Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism. *Chem Commun (Camb).* 2005;(29):3635–45.
18. Alkhamis K a, Obaidat A a, Nuseirat AF. Solid-state characterization of fluconazole. *Pharm Dev Technol.* 2002;7(4):491–503.
19. Robertson JM, Ubbelohde a. R. A new form of resorcinol. I. Structure Determination by X-Rays. *Proc R Soc A Math Phys Eng Sci.* 1938;167(928):122–35.
20. Sanphui P, Goud R, Nangia A BU. Fast dissolving curcumin co-crystals. 2011;99–130.
21. Sharma SM, Vijayakumar V, Sikka SK, Chidambaram R. High pressure phase transitions in organic solids I : $\alpha \rightarrow \beta$  transition in resorcinol. 1985;25(1):75–9.
22. Panini P, Chattopadhyay B, Werzer O, Geerts Y. Crystal growth alignment of  $\beta$ -polymorph of resorcinol in thermal gradient. *Cryst Growth Des.* 2018;18(5):2681–9.
23. Hacıoğlu F, Önal A. Determination of eprosartan mesylate and hydrochlorothiazide in tablets by derivative spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic methods. *J Chromatogr Sci.* 2012;50(8):688–93.

## Stabilitas Fisik *Transethosome* Kurkumin yang Menggunakan Kombinasi Surfaktan Tween 60 dan Span 60

### (Physical Stability of Curcumin *Transethosome* Using Combinations Tween 60 and Span 60 as Surfaktan)

YUDI SRIFIANA\*, ANISA AMALIA, YUSNIA

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR HAMKA

Diterima: 15 November 2019, Disetujui: 29 Juli 2020

**Abstrak:** Kurkumin memiliki kelarutan yang rendah di dalam air serta memiliki stabilitas yang rendah sehingga diperlukan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mengatasi permasalahan tersebut, salah satunya adalah *transethosome*. *Transethosome* tersusun dari beberapa komponen salah satunya surfaktan. Surfaktan merupakan komponen yang dapat membantu meningkatkan stabilitas sistem *transethosome* sehingga pada penelitian ini dilakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan kombinasi surfaktan (tween 60 dan span 60) terhadap stabilitas fisik *transethosome* kurkumin. Pada penelitian ini digunakan kombinasi tween 60 dan span 60 dengan perbandingan 1:2, 1:1, 2:1 pada konsentrasi 5%. *Transethosome* yang terbentuk kemudian dikarakterisasi meliputi organoleptis, viskositas, ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel, potensial zeta, efisiensi penyerapan dan pH. Pengamatan karakteristik *transethosome* dilakukan selama 8 minggu untuk melihat stabilitas fisik dari *transethosome*. Hasil pada minggu ke 0 menunjukkan bahwa *transethosome* yang terbentuk suspensi dengan warna orange dan berbau khas fosfatidilkolin, dengan viskositas tertinggi pada formula 3, memiliki ukuran partikel 1-1000 nm, polidispersitas 0-0,571, memiliki nilai potensial zeta negatif, memiliki efisiensi penyerapan diatas 80% dan pH 8,5-10,0. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan penggunaan kombinasi tween 60 dan span 60 dengan perbandingan 3:1 (F3) dapat meningkatkan stabilitas fisik *transethosome* kurkumin.

**Kata kunci:** Kurkumin, span 60, tween 60, *transethosome*, stabilitas.

**Abstract:** Curcumin has low solubility in water and has low stability so that a drug delivery system is needed that can overcome these problems. One delivery system that can be used to overcome these problems is *transethosome*. *Transethosome* is composed of several component, one of them is surfactant. Surfactant is a component that can help improve the stability of the *transethosome* system so that in this study research was conducted on the effect of the use of a combination of surfactants (tween 60 and span 60) on the physical stability of *transethosome* curcumin. In this study used a combination of tween 60 and span 60 with a ratio of 1: 2, 1: 1, 2: 1 at a concentration of 5%. *Transethosome* formed then characterized include organoleptic, viscosity, particle size and particle size distribution, zeta potential, adsorption efficiency and pH. *Transethosome* characteristics were observed for 8 weeks to see the physical stability of the *transethosome*. The results at week 0 indicate that the *transethosome* formed a suspension with orange color and smelled of phosphatidylcholine with the highest viscosity in formula 3, has a particle size of 1-1000 nm, polydispersity 0-0.571, has a negative zeta potential value, has an absorption efficiency above 80 % and pH 8.5-10.0. Physical stability test results show the use of a combination of tween 60 and span 60 with rasio 3:1 (F3) can improve the physical stability of *transethosome* curcumin.

**Keywords:** Curcumin, span 60, tween 60, *transethosome*, stability.

---

\*Penulis korespondensi  
email: yudisrifiana@uhamka.ac.id



## PENDAHULUAN

KURKUMIN merupakan senyawa polifenolik yang salah satunya terdapat pada tanaman *rhizome* (*Curcuma longa* Linn). Senyawa ini memiliki aktivitas farmakologi yang luas seperti antiinflamasi, anti mutagenik, antioksidan, dan anti kanker. Kurkumin memiliki sifat kelarutan rendah dalam air dan memiliki stabilitas yang kurang baik<sup>(2)</sup>. Oleh karena itu untuk meningkatkan stabilitas pada kurkumin perlu dilakukan pemilihan alternatif sistem penghantaran obat yang salah satunya adalah *transethosome* yang dapat diberikan melalui rute transdermal.

*Transethosome* merupakan kombinasi *ethosome* dengan *transfersom* yang terdiri dari fosfolipid, surfaktan, dan etanol dengan konsentrasi hingga 30%<sup>(1)</sup>. Surfaktan merupakan komponen yang dapat membantu meningkatkan stabilitas sistem *transethosome*. Nilai *hydrophilic – lipophilic balance* (HLB) surfaktan berhubungan dengan panjang rantai alkil, sehingga nilai HLB memiliki hubungan langsung dengan kelarutan dan stabilitas sistem *transethosome*. Berdasarkan nilai HLB, *soybean lecithin* memiliki nilai HLB butuh 6, untuk mencapai kesetimbangan dari nilai HLB butuh *soybean lecithin* perlu dilakukan kombinasi surfaktan yang memiliki nilai HLB nya diantara HLB butuh *soybean lecithin*. Salah satunya yaitu Span 60 memiliki nilai HLB 4,7 dan tween 60 memiliki nilai HLB 14,9<sup>(6)</sup>.

Pada penelitian sebelumnya penggunaan tunggal surfaktan tween 60 dan span 60 pada sistem *ethosome* kurang stabil dalam penyimpanan<sup>(15)</sup>. Selain itu konsentrasi surfaktan yang tinggi dapat menimbulkan efek iritasi pada kulit, sehingga perlu kombinasi surfaktan untuk mengurangi iritasi pada kulit. Oleh karena itu pada penelitian digunakan surfaktan non-ionik yang tidak toksis, tidak iritatif yaitu tween 60 dan span 60. Berdasarkan hal tersebut maka pada penelitian ini akan dilakukan penelitian tentang pengaruh penggunaan kombinasi tween 60 dan span 60 sebagai surfaktan terhadap stabilitas fisik *transethosome* kurkumin.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Kurkumin, lesitin kedelai, Tween 60, Span 60, etanol, aquades, dan metanol. Komponen bahan dalam formula *transethosome* kurkumin diperoleh dari PBF dan industri farmasi seperti Bratako, Harum Kimia, PT. MSU dan PT. KAO Indonesia Chemicals.

**METODE.** Pembuatan *Transethosome Kurkumin*. Penelitian ini merupakan penelitian eks-

perimental yang diawali dengan tahap pembuatan *transethosome* kurkumin dengan variasi konsentrasi surfaktan (tween 60 dan span 60), dan dilanjutkan pengamatan stabilitas fisik sistem *transethosome* selama 8 minggu masa penyimpanan. Rancangan formula *transethosome* kurkumin dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Formula *transethosome* kurkumin.**

No.	Bahan	Formula (%)		
		F1	F2	F3
1.	Kurkumin	1	1	1
2.	Lesitin	10	10	10
3.	Tween 60	-	2,5	3,33
4.	Span 60	5	2,5	1,67
5.	Etanol	30	30	30
6.	Aquades sampai	100	100	100

Pemeriksaan karakteristik dilakukan terhadap bahan tersebut. Selanjutnya dilakukan pembuatan *transethosome* kurkumin. *Transethosome* kurkumin dibuat dengan menggunakan metode dingin. Lesitin didispersikan dengan etanol pada suhu 30 °C Surfaktan dan kurkumin dimasukan kedalam fase lipid dan di homogenkan dengan pengaduk magnetik pada kecepatan 700 rpm selama 5 menit sampai membentuk sistem koloid. Kemudian tambahkan air kedalam sistem koloidal sedikit demi sedikit dalam aliran yang konstan, diaduk selama 60 menit hingga terbentuk suspensi vesikel *transethosome* kurkumin<sup>(1)</sup>. Sediaan yang telah terbentuk disimpan selama 8 minggu pada suhu kamar dan selama penyimpanan dilakukan evaluasi pada minggu ke-0, 2, 4, 6 dan 8 minggu.

**Organoleptis.** Evaluasi organoleptis berupa warna, bentuk, bau selama 8 minggu penyimpanan pada suhu kamar.

### Distribusi ukuran partikel dan potensial zeta.

Distribusi ukuran partikel menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Data yang diperoleh kemudian dianalisa.

**Viskositas.** Viskositas formula *transethosome* ditentukan dengan menggunakan Viscometer Brookfield Digital. Nilai viskositas yang tertera pada alat dibaca dan dicatat dalam satuan Centipoise (Cps).

**Pengukuran pH.** Pengukuran pH dilakukan menggunakan alat pH meter. Alat dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan larutan dapar standar pH 4 dan pH 7. Elektroda dimasukkan ke dalam *transethosome*, kemudian dicatat pHnya.

### Efisiensi Penjerapan *Transethosome*.

Efisiensi



penjerapan dilakukan dengan metode ultrasentrifugasi untuk memisahkan zat aktif yang terjerap dan tidak terjerap dalam *transethosome* pada kecepatan 4000 rpm selama 2 jam. Diambil sedimen dan supernatannya untuk mengukur kadar kurkumin yang terjerap dan tidak terjerap dalam vesikel *transethosome*. Sejumlah 1 ml dicukupkan volumenya dengan etanol hingga 10 ml, larutan yang di peroleh diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-VIS<sup>(14)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Organoleptis.** *Transethosome* yang dihasilkan berbentuk suspensi berwarna orange dengan bau khas fosfatidilkoline, seperti yang terlihat pada Gambar 1. Pengamatan stabilitas *transethosome* dilakukan selama 8 minggu masa penyimpanan pada suhu kamar. Hasil pengamatan organoleptis selama masa penyimpanan dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan hasil pengamatan secara organoleptik selama 8 minggu, pada F1, F2 dan F3 tidak mengalami perubahan warna dan bentuk. Hasil berbeda diperoleh pada F4 yang mengalami perubahan bentuk dan warna pada minggu ke-6.

Pada minggu ke-6 terjadi pembentukan dua lapisan yang menunjukkan ketidakstabilan pada *transethosome*. Terjadinya pembentukan dua lapisan pada F4 karena terbentuknya agregat yang semakin besar.

**Viskositas.** Pengujian viskositas *transethosome* yang dibuat menunjukkan nilai viskositas yang berbeda pada setiap formula. Pada F1 dan F3 memiliki nilai viskositas yang lebih tinggi dibandingkan nilai viskositas pada F2 dan F4. Formula dengan kombinasi span dan tween dengan perbandingan 3:1 menunjukkan nilai viskositas yang tinggi, sedangkan kombinasi span dan tween 1:3 nilai viskositasnya paling kecil dapat terlihat dari bentuk suspensi *transethosome* yang sangat cair dan ukuran partikel yang sangat kecil. Hal ini karena F1 dan F3 mengandung span 60 yang berbentuk semipadat dengan konsentrasi lebih banyak sehingga dapat meningkatkan viskositas *transethosome*. Berdasarkan pengamatan selama 8 minggu seperti yang tertera pada Gambar 2, viskositas pada F1, F2 dan F3 lebih stabil karena terjadi kenaikan nilai viskositas setiap minggunya dibandingkan F4 yang kadang berubah-ubah nilai viskositasnya setiap minggunya. Karena pada F4 terbentuk agregat yang semakin besar setiap minggunya sehingga viskositasnya terus terjadi perubahan.



Gambar 1. *Transethosome* kurkumin.

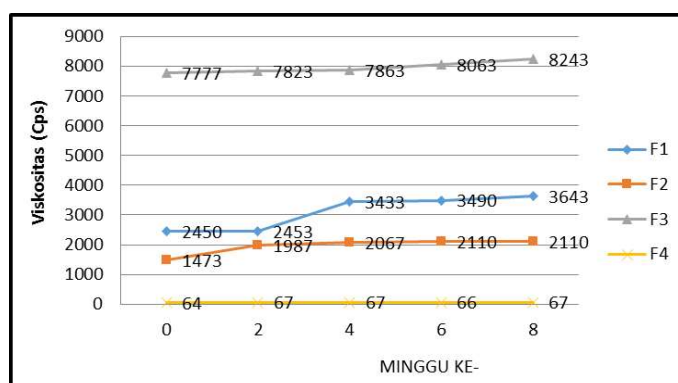
Tabel 2. Pengamatan *transethosome* kurkumin secara organoleptis.

Formula/Minggu ke-	F1		F2		F3		F4	
	Bentuk cair	Warna kuning orange	Bentuk cair	Warna kuning orange	Bentuk cair	Warna kuning orange	Bentuk cair	Warna kuning orange
0	x	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	x	x	x	x	x	x
4	x	x	x	x	x	x	x	x
6	x	x	x	x	x	x	x	o
8	x	x	x	x	x	x	x	o

Keterangan : x = tidak mengalami perubahan, o = terjadi perubahan

Pada analisa statistik menggunakan stastistik nonparametric Kruskal - Wallis menunjukan  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan nilai viskositas antara masing masing formula. Adanya perbedaan nilai viskositas karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing – masing formula. Sedangkan nilai viskositas terhadap waktu  $p > 0,05$  yang artinya nilai viskositas tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara waktu. Adanya perbedaan nilai viskositas

terhadap masing masing formula dikarenakan perbandingan antara surfaktan yang menghasilkan nilai HLB yang berbeda. Semakin tinggi nilai HLB, surfaktan semakin bersifat hidrofilik sehingga sistem *transethosome* pada formula dengan nilai HLB yang tinggi viskositasnya akan lebih cair. Pada F4 dengan perbandingan tween 60 dan span 60 (3:1) memiliki nilai HLB yang tinggi di dibandingkan dengan F1, F2 dan F3 sehingga menghasilkan nilai viskositas yang lebih cair dibandingkan dengan formula lainnya.

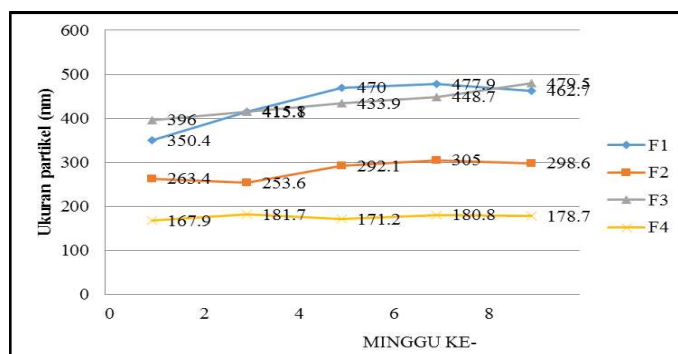


Gambar 2. Grafik nilai viskositas *transethosome* kurkumin.

**Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel *Transethosome* Kurkumin.** Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel merupakan salah satu sifat fisik terpenting dari sistem *transethosome*. Ukuran partikel *transethosome* harus berada dalam rentang nanometer, yaitu 1 – 1000 nm<sup>(4)</sup>. Rata-rata ukuran partikel kurkumin dari masing-masing formula masih masuk kedalam rentang ukuran nanometer, seperti yang terlihat pada Gambar 3. yaitu antara 1 – 1000 nm. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula yang memiliki nilai ukuran partikel *transethosome* yang paling stabil adalah F3. Ukuran partikel dari masing-masing formula ini tergolong dalam

ukuran *transethosome*, mengingat ukuran partikel *transethosome* berada dalam antara nanometer sampai mikrometer.

Pada analisa statistik menggunakan analisa stastistik nonparametric Kruskal-Wallis menunjukan  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan ukuran partikel antara masing masing formula. Adanya perbedaan nilai viskositas karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing – masing formula. Sedangkan nilai ukuran partikel terhadap waktu  $p > 0,05$  yang artinya ukuran partikel tidak memiliki perbedaan atau perubahan yang signifikan terhadap penyimpanan.



Gambar 3. Grafik hasil penentuan ukuran partikel *transethosome* kurkumin.

Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam bentuk indeks polidispersi. Semakin kecil nilai indeks polidispersi, sistem dispersi yang dihasilkan semakin homogen ukuran partikel sistem. Kisaran nilai indeks polidispersi adalah dari 0 - 1, jika nilai indeks  $< 0,7$  maka sistem dikatakan bersifat monodispersi, tetapi jika nilai indeks  $> 0,7$  maka sistem bersifat polidispersi. Nilai indeks polidispersi *transethosome* kurkumin dapat dilihat pada Tabel 3. Indeks polidispersitas dari masing-masing formula *transethosome* mengindikasikan partikel yang terbentuk terdispersi seragam sehingga memiliki kecenderungan stabil secara fisik, tidak terjadi agregasi pada partikel yang menyebab-

kan perbesaran ukuran partikel.

Hasil pengukuran nilai indeks polidispersi *transethosome* kurkumin, seperti yang tertera pada Tabel 3 menunjukkan keempat formula *transethosome* kurkumin dapat dikatakan bersifat monodispers karena nilai indeks polidispersitas  $< 0,7^{(1)}$ . Sistem dispersi semakin seragam ukuran partikelnya jika nilai indeks polidispersi dari sistem tersebut semakin mendekati 0,000. Semakin seragam ukuran partikel maka akan dapat meningkatkan stabilitas fisik dan kemungkinan terjadinya agregasi pada partikel yang menyebabkan perbesaran ukuran partikel semakin kecil.

**Tabel 3. Nilai indeks polidispersi *transethosome* kurkumin.**

Minggu ke-	Indeks polidispersi			
	F1	F2	F3	F4
0	0,000	0,571	0,000	0,571
2	0,000	0,571	0,000	0,571
4	0,000	0,571	0,000	0,571
6	0,000	0,571	0,000	0,571
8	0,000	0,571	0,000	0,571

**Potensial Zeta.** Potensial zeta merupakan parameter muatan listrik antara partikel koloid yang mencerminkan potensi elektrik dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan media dimana partikel terdispersi. Nanopartikel dengan nilai zeta potensial diatas (+/-) 30 mV telah terbukti stabil karena muatan permukaan mencegah agregasi partikel. Nilai potensial yang didapat dari masing-masing formula lebih besar dari (+/-) 30 mV, seperti yang tertera pada Tabel 4. Hasil pengujian nilai zeta potensial menunjukkan zeta potensial yang didapat dari setiap formula lebih stabil karena nilai yang didapat diatas nilai -30 mV, sehingga kemungkinan terjad-

inya agregasi partikel lebih kecil karena jarak antar partikel berjauhan.

Nilai potensial zeta dari *transethosome* kurkumin menunjukkan nilai negatif. Nilai negatif pada potensial zeta *transethosome* kurkumin dikarenakan struktur terluar dari *transethosome* terdiri dari etanol dan surfaktan yang memiliki gugus hidroksil. Pada analisa statistik menggunakan analisa statistik non-parametrik Kruskal-Wallis menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan nilai viskositas antara masing-masing formula. Adanya perbedaan nilai zeta potensial karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing-masing formula.

**Tabel 4. Hasil nilai potensial zeta *transethosome* kurkumin.**

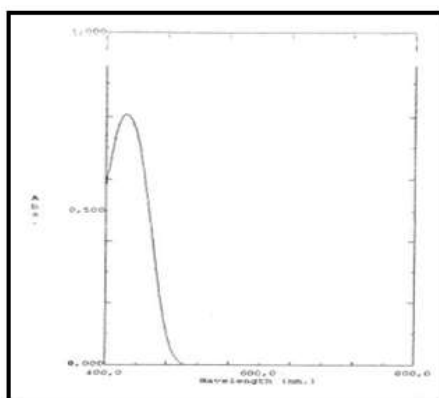
Formula	Nilai potensial zeta (mV) minggu ke-				
	0	2	4	6	8
F1	-52.54	-48.02	-59.53	-53.15	-42.91
F2	-49.54	-32.6	-48.42	-40.95	-55.93
F3	-50.1	-40.95	-51.28	-62.35	-62.18
F4	-59.05	-55.93	-55.5	-60.92	-63.94

**Efisiensi Penjerapan Kurkumin dalam Sistem *Transethosome*.** Penentuan efisiensi penjerapan dilakukan untuk menentukan jumlah kurkumin yang terjerap dalam sistem *transethosome*. Pada penentuan efisiensi penjerapan kurkumin, pertama-tama dilakukan pemisahan antara kurkumin yang terjerap dan tidak terjerap dengan cara sentrifugasi pada 4000 rpm selama 120 menit sehingga terjadi pemisahan fase. Kurkumin yang tidak terjerap akan mengendap dan berada pada lapisan bawah. Setelah penyaringan, endapan kurkumin kemudian dilarutkan menggunakan etanol kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 435 nm sehingga diperoleh persen kadar kurkumin bebas. Pada lapisan atas dimana terdapat kurkumin yang terjerap, diambil sampel sebanyak 10 ml yang kemudian dilarutkan kedalam etanol dan diukur absorbansinya pada Gambar 4. sehingga diperoleh nilai persen kadar kurkumin yang terjerap.

Terlihat pada Tabel 5. hasil perhitungan nilai efisiensi penjerapan dari masing-masing formula, dimana nilai efisiensi penjerapan kurkumin masih diatas 80% sehingga dapat disimpulkan *transetho-*

*some* dapat menyerap kurkumin dengan cukup baik. Namun, dari hasil perhitungan efisiensi penjerapan terlihat terjadi pengurangan jumlah kurkumin total. Secara teoritis, jumlah kurkumin yang ditimbang adalah 100 mg, tetapi hasil kurkumin total dari efisiensi penjerapan tidak mencapai 100 mg. Hal ini mungkin disebabkan karena terjadi kerusakan kurkumin karena pemanasan dan cahaya selama proses pembuatan.

Berdasarkan perhitungan yang didapat hasil kurkumin yang terjerap pada F1, F2, F3 dan F4 adalah sebesar 83,76%; 93,75%; 91,20% dan 87,34%. Efisiensi penjerapan dalam *transethosome* yang tidak cukup besar ini kemungkinan di pengaruhi adanya kurkumin yang rusak karena pemanasan dan cahaya, sehingga kurkumin tidak dapat terjerap sempurna. Persentase efisiensi penjerapan pada formula dengan kombinasi span dan tween dengan konsentrasi 1:1 lebih banyak kurkumin yang terjerap dengan persentase efisiensi penjerapan 93,75, tetapi ukuran partikelnya lebih besar dibandingkan dengan F5. Tingginya konsentrasi etanol dapat meningkatkan efisiensi penjerapan selain itu konsentrasi fosfolipid dan surfaktan dapat meningkatkan efisiensi penjerapan *transethosome*<sup>(14)</sup>.



Gambar 4. Spektrum serapan kurkumin dalam etanol.

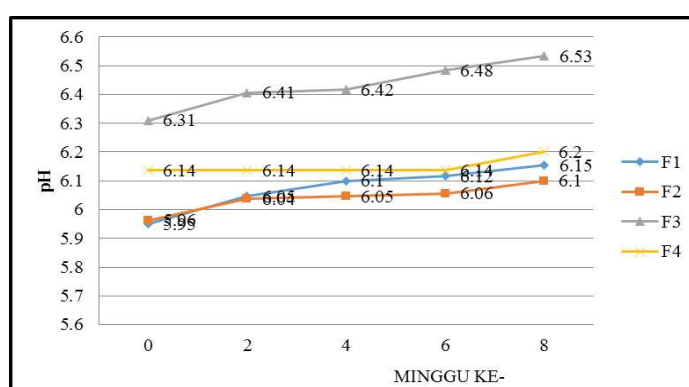
Tabel 5. Hasil efisiensi penjerapan kurkumin dalam *transethosome*.

Formula	F1	F2	F3	F4
Jumlah senyawa kurkumin yang terjerap (mg)	65,31	88,21	84,32	68,96
Jumlah senyawa kurkumin total (mg)	77,97	94,09	92,36	78,96
Persen efisiensi penjerapan (%)	83,76	93,75	91,20	87,34

**Pengukuran pH.** Hasil yang diperoleh dari penentuan nilai pH menunjukkan nilai pH yang didapat memenuhi persyaratan nilai pH pada penggunaan topikal dengan rentang antara 4.5 – 6,5<sup>(5)</sup>. Nilai pH pada transethosme dapat mempengaruhi kurkumin karena kurkumin pada suasana basa pH 8,5 - 10,0 dalam waktu yang relatif lama dapat mengalami proses diasosiasi, kurkumin mengalami degradasi asam ferulat dan feruloimetan. Hasil pengukuran nilai pH dapat dilihat pada Gambar 5.

Pada analisa statistik menggunakan statistik nonparametrik Kruskal-Wallis menunjukkan  $p < 0,05$

yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan nilai pH antara masing masing formula. Adanya perbedaan nilai viskositas karena adanya perbedaan jumlah perbandingan surfaktan yang digunakan pada masing – masing formula. Sedangkan nilai pH terhadap waktu  $p > 0,05$  yang artinya nilai pH tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap waktu penyimpanan. Adanya perbedaan nilai pH terhadap formula dapat dikarenakan perbandingan surfaktan yang digunakan. Sedangkan selama penyimpanan ada peningkatan nilai pH namun tidak terlalu signifikan.



Gambar 5. Grafik hasil penentuan nilai pH transethosme kurkumin.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa perbandingan surfaktan antara span 60 dan tween 60 dapat meningkatkan stabilitas transethosme kurkumin, dimana formula yang paling stabil adalah formula yang menggunakan perbandingan surfaktan 3:1 (F3).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abdulbaqi MI, Darwis Y, Khan NA, Assi RA and Arshad A Khan. Ethosomal Nanocarriers : The Impact of Constituents and Formulation Techniques on Ethosomal Properties, In Vivo Studies, and Clinical Trials. *Internasional Journal of Medicine*. 2016.11. 2279 - 2304.
2. Anand P, Nair HB, Sung B, Kunnumakkara AB, Yadav VR, Tekmal RR and Aggarwal BB. Design of Curcumin-loaded PLGA Nanoparticles Formulation with Enhanced Cellular Uptake, and Increased Bioactivity In Vitro and Superior Bioavailability In Vivo. *Biochem Pharmacol*. 2010. 79(3), 330 - 8.
3. Ascenso A, Raposo S, Batista C, Cardoso P, Mendes T, Praca FG, Bentley MVLB and Sandra Simões. Development, Characterization, and Skin Delivery Studies of Related Ultradeformable Vesicles: Transfersomes, Ethosomes, and Transethosomes. *Int J Nanomedicine*. 2015. 10, 5837 - 51.
4. Das S and A Chaudhury. Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulation with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2011. 12 (1), 62 – 76.
5. Goeswin A. Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali, Seri III. Penerbit ITB : Bandung. 2012. Hal : 257 - 66.
6. Jacob L and KR Anoop. A Review on Surfactant as Edge Activator in Ultradeformable Vesicel for Enhanced Skin Delivery. *Int J Pharm Bio Sc*. 2013. 4 (3), 337 - 44.
7. Joe B, Vijaykumar M and BR Lokesh. Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Journal Critical Review in Food Science and Nutrition*. 2010. 44, 97 - 111
8. Kumar L, Verma S, Singh K, Prasad DN and Amir Kumar Jain. Ethanol Based Vesicular Carriers in Transdermal Drug Delivery: Nanoethosomes and Transethosomes in Focus. *Nano World Journal*. 2016. 2 (3), 41 - 51.
9. Liu W, Zhai Y, Heng X, Che FY, Chen W, Sun D and Guangxi Zhai. Oral Bioavaibility of Curcumin : Problems and Advancements. *Journal of Drug Targetting*. 2016. 24 (8), 694 – 702.
10. Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, Saha BP and Pulok K Mukherjee. Curcumin-phospholipid Complex :

- Preparation, Therapeutic Evaluation and Pharmacokinetic Study in Rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. 330 (1 - 2), 155 – 63.
11. Nadhin M, Indumathy R, sreeram KJ and Nair BU. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles of Narrow Size Distribution on Polysaccharide Template. *Bull Mater Science*. 2008. 31 (1), 93 – 6.
  12. Ratnasari D dan Effionora Anwar. Karakterisasi Nanovesikel Transfersom sebagai Pembawa Rutin dalam Pengembangan Sediaan Transdermal. *Jurnal Farmamedika*. 2016. 1 (1), 1- 7.
  13. Rowe RC, Sheskey PJ and Marian E Quinn (Ed.). *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, 6<sup>th</sup> Ed. London : Pharmaceutical Press. 2009. 17 - 19, 385 - 7, 549 - 53, 675 - 8, 766 - 70.
  14. Shaji J and Sharvari Garude. Transethosomes and Ethosomes for Enhanced Transdermal Delivery of Ketorolac Tromethamine : A Comparative Assessment. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2014. 6 (4), 88 - 93.
  15. Shen S, Liu SZ, Zhang YS, Du MB, Liang AH, Song LH and Zu Guang Ye. Compound Antimalarial Ethosomal Catapasm: Preparation, Evaluation, and Mechanism of Penetration Enhancement. *International Journal of Nanomedicine*. 2015. 10, 4249 - 53
  16. Song CK, Balakrishnan P, Shim CK, Chung SJ, Chong S and Dae Duk Kim. A Novel Vesicular Carrier, Transethosome, for Enhanced Skin Delivery of Voriconazole : Characterization and In Vitro / In Vivo Evaluation. *Colloids and Surface B: Biointerfaces*. 2012. 92, 299 - 304.
  17. Touitou E, Godin B, Weiss C. Enhanced Delivery of Drugs Into and Across The Skin by Ethosomal Carriers. *Drug Development Research*. 50 (3 - 4), 406 - 15.

# Preparasi dan Karakterisasi Mikrokapsul Asam Mefenamat Menggunakan Polimer Natrium Alginat dengan Metode Gelasi Ionik

## (Preparation and Characterization of Mefenamic Acid Microcapsule using Sodium Alginate Polymer by Ionic Gelation Methods)

SANDRA AULIA MARDIKASARI<sup>1</sup>, SURYANI<sup>2\*</sup>, MARWAH PUSPITASARI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Perintis Kemerdekaan KM 10, Makassar, 90245

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Haluoleo, H.E.A Mokodompit Anduonohu, Kendari, 93232

Diterima 3 Desember 2019, Disetujui 16 Juli 2020

**Abstrak:** Asam mefenamat termasuk dalam golongan obat anti inflamasi non-steroid yang bekerja sebagai analgetik. Asam mefenamat rentan terhadap pengaruh cahaya serta suhu dan memiliki bau dan rasa yang kurang enak. Teknologi mikroenkapsulasi merupakan teknik dimana zat aktif dilapisi oleh lapisan tipis sehingga zat aktif terlindung dari pengaruh lingkungan. Tujuan dari penelitian ini untuk memformulasi dan mengkarakterisasi asam mefenamat dalam bentuk mikrokapsul menggunakan metode gelasi ionik dengan polimer natrium alginat. Preparasi dilakukan dengan membandingkan konsentrasi polimer natrium alginat yakni, 1%, 2%, dan 3%. Parameter keberhasilan meliputi efisiensi penjerapan, bentuk partikel, distribusi ukuran partikel, dan disolusi. Hasil pada efisiensi penjerapan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS menunjukkan konsentrasi polimer 1% memiliki nilai efisiensi penjerapan yang tinggi yakni sebesar 94,02%, pengamatan bentuk partikel menggunakan mikroskop optik menunjukkan bahwa ketiga formula berbentuk sferis dengan distribusi ukuran partikel terkecil yakni 1266  $\mu\text{m}$ . Uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe II menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer yang digunakan maka pelepasan obat akan semakin lambat. Penelitian ini memberikan alternatif formulasi mikrokapsul asam mefenamat menggunakan polimer natrium alginat.

**Kata kunci:** Mikroenkapsulasi, mikrokapsul, asam mefenamat, efisiensi penjerapan, AINS.

**Abstract:** Mefenamic acid belongs to a class of the non-steroidal anti-inflammatory drugs that work as an analgesic. Mefenamic acid is sensitive to the light and temperature, also has unpleasant odors and tastes. Microencapsulation technology is a technique where the active substance is coated by a thin layer so that the active substance is protected from environmental influences. The aim of this research was to formulate and characterize mefenamic acid in the form of microcapsule using ionic gelation methods with sodium alginate. Preparation was done by comparing the concentrations of sodium alginate polymers namely, 1%, 2%, and 3%. Success parameters include the entrapment efficiency, particle shape, particle size distribution, and dissolution. The results on the entrapment efficiency using UV-VIS spectrophotometer showed a concentration of 1% polymer has a high value of 94.02%, for particle shapes using the optical microscope showed that three formulas were spherical with the smallest particle size distribution was 1266  $\mu\text{m}$ . The dissolution test by type II dissolution test showed that the higher the concentration of polymer used, the slower the drug release. This research provides an alternative formulation of mefenamic acid microcapsule by using sodium alginate polymer.

**Keywords:** Microencapsulation, microcapsule, mefenamic acid, entrapment efficiency, NSAID.

---

\*Penulis korespondensi  
e-mail: suryanisuere@gmail.com

## PENDAHULUAN

NYERI merupakan penyakit yang dialami oleh semua kalangan. Setiap individu pasti pernah mengalami nyeri pada tingkatan tertentu. Analgetik yang sering digunakan dan diresepkan adalah analgetik golongan non narkotik yang mampu menghilangkan nyeri ringan hingga sedang<sup>(1)</sup>.

Asam mefenamat termasuk dalam golongan obat NSAID (*non steroid anti inflammatory drug*) yang bekerja sangat baik dalam menangani nyeri. Asam mefenamat juga merupakan salah satu analgesik yang sering digunakan<sup>(2)</sup>. Asam mefenamat memiliki rasa dan bau yang kurang enak serta rentan terhadap cahaya maupun terhadap udara atau kelembaban, sehingga penyimpanannya tidak lebih dari 30°C dan terlindung dari cahaya<sup>(3)</sup>, sebab penyimpanan pada suhu yang lebih tinggi dapat mempercepat terjadinya degradasi asam mefenamat. Hal ini ditandai dengan adanya perubahan warna menjadi kuning tua. Perubahan organoleptis dari obat dapat mempengaruhi khasiat obat dan toksisitas yang ditimbulkan dapat membahayakan pasien. Oleh karena itu diperlukan Teknik untuk melindungi asam mefenamat dari kekurangan yang timbul karena pengaruh lingkungan.

Perkembangan teknologi sediaan farmasi sangatlah pesat terutama dalam menghasilkan sediaan obat yang lebih stabil. Salah satu teknologi yang dapat digunakan adalah mikroenkapsulasi<sup>(5)</sup>. Mikroenkapsulasi merupakan suatu teknik dimana zat aktif dilapisi pelindung tipis, dimana untuk melindungi dari bau tidak enak, mengurangi penguapan komponen aktif, dan menghindari dari kondisi yang tidak diinginkan<sup>(6)</sup>. Untuk bidang farmasi, teknik mikroenkapsulasi dapat digunakan pada obat-obatan, dan dapat membantu menutupi rasa pahit, melindungi obat dari kondisi lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, dan/atau oksidasi), dan mencegah iritasi lambung<sup>(7)</sup>.

Metode gelasi ionik sudah banyak dilakukan pada penelitian sebelumnya dengan teknik mikroenkapsulasi. Gelasi ionik didasarkan pada kemampuan makromolekul untuk bertaut silang dengan adanya ion yang bermuatan berlawanan untuk membentuk hidrogel. Gelasi ionik merupakan metode yang sangat sederhana dan ringan karena menghindari pengadukan berlebihan, panas tinggi, dan penggunaan pelarut organik. Keuntungan utama metode ini memiliki kemampuan umum untuk melindungi molekul yang dienkapsulasi dan mempertahankan aktivitas mereka selama enkapsulasi. Metode gelasi ionik telah banyak digunakan pada proses enkapsulasi polisakarida alam seperti pektin, karboksimetil selulosa, kitosan, dan alginat<sup>(8)</sup>.

Natrium alginat merupakan polimer yang sering digunakan dalam metode gelasi ionik, pada penelitian sebelumnya penggunaan natrium alginat dan larutan pengikat  $\text{CaCl}_2$  menghasilkan film tipis dengan permukaan halus, mampu menghasilkan enkapsulasi obat yang lebih besar dengan tingkat pelepasan yang lebih lambat<sup>(9)</sup>.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini diharapkan dapat mengatasi kekurangan asam mefenamat yang timbul karena pengaruh lingkungan seperti cahaya, suhu, dan kelembaban dengan memodifikasinya dalam bentuk mikrokapsul menggunakan polimer natrium alginat dengan metode gelasi ionik.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah asam mefenamat (Brataco, Indonesia), natrium alginat, kalsium klorida, natrium hidroksida, asam klorida, kalium hidrogen fosfat, aquades, air bebas  $\text{CO}_2$ .

**Alat.** Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain timbangan analitik (Precisa XB 220A<sup>®</sup>), spektrofotometer UV (Jenway 6800), *magnetic stirrer* (model SS30), oven (Memmert<sup>®</sup>), kertas saring, pH meter, pipet ukur (Pyrex<sup>®</sup>), labu ukur (Pyrex<sup>®</sup>), mikroskop (Nikon SMZ 1500<sup>®</sup>) serta alat-alat gelas (Pyrex).

**METODE. Preparasi mikrokapsul asam mefenamat.** Formula yang digunakan dalam penelitian ini yaitu terdiri atas tiga formula mikrokapsul asam mefenamat dengan konsentrasi polimer yang berbeda-beda yakni natrium alginat 1% (F1), 2% (F2) dan 3% (F3). Pembuatan mikrokapsul dimulai dengan melarutkan 2 gram asam mefenamat dalam 100 mL larutan NaOH membentuk larutan asamamefenamat. Kemudian pada wadah yang berbeda, dibuat larutan natrium alginat dengan melarutkan natrium alginat dalam aquadest. Selanjutnya, larutan asam mefenamat dan larutan natrium alginat dicampurkan hingga homogen. Setelah itu, campuran diambil menggunakan *sprit syringe* ukuran 22 G dan diteteskan ke dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  untuk membentuk butiran mikrokapsul. Mikrokapsul yang diperoleh dibiarkan terendam dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  selama  $\pm 10$  menit dan selanjutnya disaring menggunakan kertas saring. Mikrokapsul kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 30-40°C.

**Penetapan Efisiensi Penjerapan.** Penetapan efisiensi penjerapan zat aktif dilakukan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terjerap di dalam mikrokapsul. Penetapan uji efisiensi penjerapan



pada penelitian ini dilakukan dengan cara diambil mikrokapsul sebanyak 100 mg kemudian dilarutkan dengan 100 mL dapar fosfat pH 7,4 kemudian dipipet sebanyak 1 mL lalu dilarutkan kembali dengan 25 mL dapar pH 7,4 lalu dipipet lagi sebanyak 2 mL lalu dilarutkan dengan dapar sebanyak 10 mL. Kemudian dihitung menggunakan rumus berikut :

$$\% \text{ efisiensi penjerapan} = \frac{T - D}{T} \times 100\%$$

Keterangan:

T = jumlah obat yang ditambahkan dalam formula

D = jumlah obat yang larut<sup>(10)</sup>

#### Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul.

Pengukuran partikel dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik. Mikrokapsul yang akan diamati diletakkan di atas kaca objek dan ditutup dengan *cover glass*. Selanjutnya tentukan partikel yang diinginkan untuk memulai pengukuran diameter partikel (300 partikel) menggunakan mikroskop optik. Kemudian ditentukan keseluruhan diameter rata-rata dan dibuat kurva distribusi ukuran partikel<sup>(11)</sup>.

**Pengamatan Bentuk Partikel.** Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan ditetesi dengan paraffin cair kemudian ditutup dengan *cover glass* dan diletakkan di bawah mikroskop. Atur sedemikian rupa sehingga didapat bentuk yang jelas<sup>(12)</sup>.

**Pengujian Disolusi.** Uji disolusi menggunakan larutan dapar fosfat pH 7,4 dan larutan dapar asam klorida pH 1,2 sebagai medium disolusinya sebanyak 900 mL. Metode yang digunakan yaitu metode dayung dengan beberapa tahapan. Tahap pertama yaitu pembuatan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 1 liter dengan mencampurkan 250 mL kalium dihidrogen fosfat 0,2 M ditambahkan 39,1 mL NaOH 0,2 N kemudian diencerkan dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga 1 liter. Kemudian dimasukkan 900 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 ke dalam labu disolusi. Setelah itu, pasang alat disolusi, media disolusi dibiarkan hingga suhu 37 ± 0,5°C dengan pemanasan pada penangas air bertermostat. Lalu mikrokapsul dimasukkan ke dalam alat disolusi. Alat dijalankan dengan laju kecepatan 50 rpm. Langkah kelima dilakukan pengambilan sampel 5 mL, dilakukan pada waktu 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360 menit. Posisi pengambilan sampel pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari daun alat tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Setiap larutan percobaan yang diambil diganti kembali sehingga medium tetap berjumlah 900 mL. Larutan 5 mL yang diambil diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis dan uji yang sama

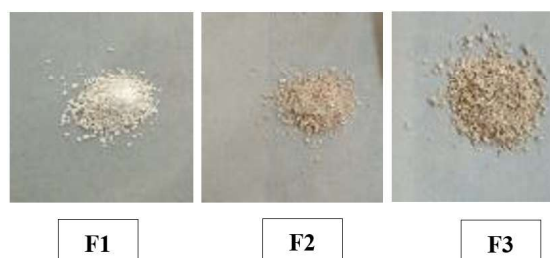
dilakukan dengan menggunakan dapar asam klorida pH 1,2. Perlakuan yang sama dilakukan pada masing-masing formula dan hitung persentase zat yang terdisolusi<sup>(13)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Preparasi Mikrokapsul Asam Mefenamat.

Pembuatan mikrokapsul pada penelitian ini menggunakan metode gelasi ionik dimana metode ini melibatkan proses sambung silang antara polielektrolit dengan adanya pasangan ion multivalennya. Gelasi ionik diikuti dengan kompleksasi polielektrolit dengan polielektrolit yang berlawanan. Pembentukan ikatan sambung silang ini akan memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk<sup>(14)</sup>.

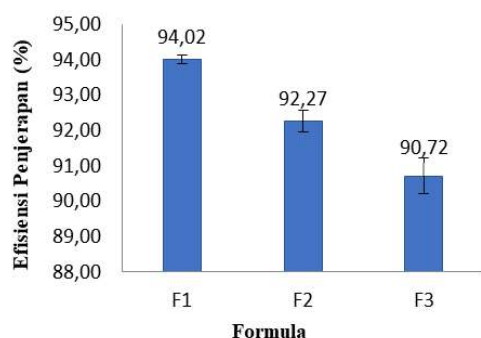
Preparasi mikrokapsul pada penelitian ini menggunakan polimer natrium alginat dengan beberapa perbandingan konsentrasi. Hal ini bertujuan untuk melihat pengaruh konsentrasi polimer terhadap stabilitas fisik dari mikrokapsul yang terbentuk. Hasil preparasi mikrokapsul asam mefenamat dari ketiga formula dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mikrokapsul asam mefenamat.

Mikrokapsul yang diperoleh untuk F1, F2, dan F3 secara organoleptis memiliki bentuk seperti butiran-butiran kecil, berwarna putih kekuningan. Warna mikrokapsul yang diperoleh bervariasi, untuk F1 berwarna putih sedangkan F2 dan F3 berwarna kekuningan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi natrium alginat yang digunakan pada F1 lebih sedikit dibandingkan F2 dan F3. Sehingga warna mikrokapsul pada F1 cenderung lebih cerah. Butiran-butiran mikrokapsul ini dapat terbentuk karena adanya reaksi ikatan silang antara polimer natrium alginat dengan larutan CaCl<sub>2</sub> yang berperan sebagai agen pengikat silang<sup>(15)</sup>. Sambung silang terjadi saat droplet-droplet natrium alginat ditetaskan ke dalam medium CaCl<sub>2</sub>. Ketika natrium alginat ditetaskan ke dalam larutan yang mengandung ion kalsium, ion kalsium akan menggantikan ion natrium pada polimer sehingga terbentuk jaringan gel tiga dimensi dan digambarkan sebagai model "egg-box"<sup>(16)</sup>.

**Penetapan Efisiensi Penjerapan.** Efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui kemampuan polimer dalam menjerap zat aktif dan mengetahui efisiensi dari metode yang digunakan. Penetapan uji efisiensi penjerapan pada penelitian ini dilakukan dengan melarutkan mikrokapsul sebanyak 100 mg dengan 100 mL dapar fosfat pH 7,4 kemudian dipipet sebanyak 1 mL lalu dilarutkan kembali dengan 25 ml dapar pH 7,4 lalu dipipet lagi sebanyak 2 mL lalu dilarutkan dengan dapar sebanyak 10 mL. Grafik hasil perhitungan efisiensi penjerapan dapat dilihat pada Gambar 2.



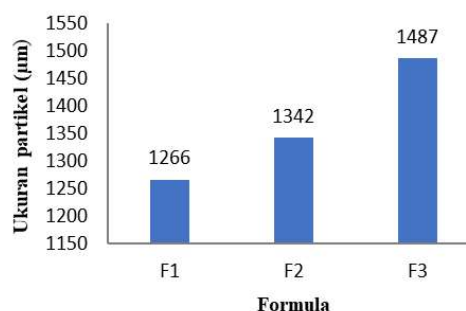
Gambar 2. Efisiensi penjerapan.

Hasil efisiensi penjerapan terbaik yaitu pada FI dengan konsentrasi polimer natrium alginat 1% dengan persentase sebesar 94,02%. Kemudian pada FII dengan konsentrasi polimer natrium alginat 2% dengan persentase sebesar 92,27%, dan terakhir pada FIII dengan konsentrasi polimer natrium alginat 3% dengan persentase sebesar 90,72%. Hasil dari nilai efisiensi penjerapan dari tiap formula menunjukkan nilai efisiensi penjerapan terbesar yaitu pada FI, kemudian FII, dan terkecil pada FIII.

Dari hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi penyalut alginat akan menurunkan efisiensi enkapsulasi asam mefenamat. Hal ini disebabkan karena peningkatan konsentrasi penyalut menghasilkan pori-pori gel yang terbentuk semakin rapat yang menyebabkan permeabilitas terhadap obat semakin kecil dan tidak terjerap dalam inti sehingga kemungkinan besar hanya terdispersi atau menempel pada bagian dinding luar mikrokapsul<sup>(17)</sup>. Dari hasil perhitungan efisiensi penjerapan, zat aktif dalam mikrokapsul tidak mencapai 100%. Hal ini dikarenakan adanya zat aktif yang ikut terbawa pada proses pencucian. Selain itu, dapat pula disebabkan karena adanya zat aktif yang menempel pada dinding mikrokapsul<sup>(18)</sup>.

**Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Asam Mefenamat.** Distribusi ukuran partikel merupakan evaluasi fisik pada mikrokapsul untuk mengetahui diameter rata-rata partikel mikrokapsul

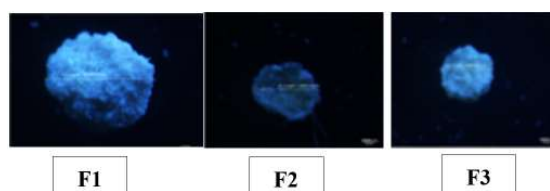
yang dihasilkan. Pengukuran distribusi ukuran partikel dilakukan dengan mikroskop optik. Grafik hasil perhitungan distribusi ukuran partikel mikrokapsul asam mefenamat dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Ukuran partikel mikrokapsul asam mefenamat.

Hasil pengujian ukuran partikel menunjukkan bahwa FIII yang mengandung jumlah polimer yang lebih tinggi memiliki diameter rata-rata partikel yang lebih besar dibanding formula yang lain yaitu 1487 µm. Diameter partikel untuk FII adalah 1342 µm, sedangkan FI memiliki diameter rata-rata paling kecil yaitu 1266 µm. Perbedaan diameter rata-rata partikel yang dihasilkan dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya konsentrasi polimer yang digunakan, jarak antar jarum suntik dan larutan pembentuk mikrokapsul, perbedaan tekanan saat pembentukan mikrokapsul melalui *syringe*, dan tinggi rendahnya posisi *syringe* yang digunakan dalam proses pembuatan<sup>(19)</sup>. Hasil pengukuran mikrokapsul yang diperoleh membuktikan bahwa ketiga formula yang dibuat telah mencapai target yang diharapkan, mikrokapsul yang terbentuk masuk rentang mikrokapsul dengan menggunakan metode gelas ionik yaitu 1-5000 µm<sup>(17)</sup>.

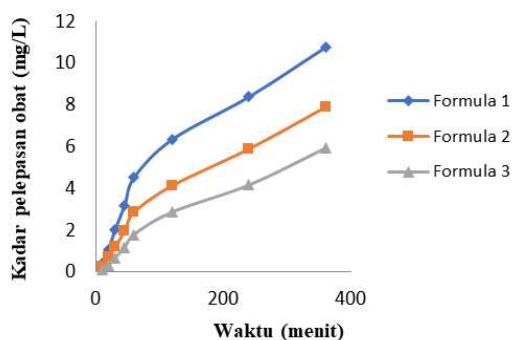
**Pengamatan Bentuk Partikel.** Pengamatan bentuk partikel mikrokapsul asam mefenamat dilakukan dengan menggunakan mikroskop. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis dengan ukuran yang berbeda tiap formula pada pembesaran 10x. Semakin banyak jumlah polimer yang digunakan maka semakin tebal penyalut yang menyelubungi zat aktif sehingga mikrokapsul yang dihasilkan semakin besar<sup>(18)</sup>. Hasil pengamatan mikroskopis dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Bentuk partikel mikrokapsul asam mefenamat.

Dari gambar 4 dapat dilihat bahwa semua formula memiliki bentuk yang sferis. Hal ini dapat menunjukkan bahwa asam mefenamat yang dibuat dalam bentuk mikrokapsul dengan metode gelasi ionik memenuhi karakteristik bentuk partikel, dimana bentuk mikrokapsul yang diinginkan yakni sferis<sup>(5)</sup>. Bentuk partikel yang sferis juga menunjukkan bahwa zat aktif menyebar secara merata di dalam polimer dan tidak ada rongga di dalamnya. Bentuk mikrokapsul dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain saat proses preparasi mikrokapsul, pembentukan mikrokapsul melalui *syringe*, dan juga posisi *syringe* yang digunakan dalam proses pembuatan. Selain itu proses pencucian dan pengeringan mikrokapsul juga dapat berpengaruh, dimana partikel mikrokapsul dapat saling menempel satu sama lain sehingga bentuknya cenderung menjadi tidak sferis setelah dikeringkan. Bentuk mikrokapsul dapat homogen jika digunakan alat *peristaltic pump*, dimana dapat memudahkan dalam pengerjaan proses enkapsulasi dengan metode gelasi ionik<sup>(18)</sup>.

**Uji Disolusi.** Uji disolusi merupakan suatu metode *in vitro* yang digunakan untuk mengetahui waktu pelepasan obat dari bentuk sediaan menjadi bentuk terlarut. Pelepasan obat dari matriks polimer dapat terjadi secara difusi, degradasi polimer, dan kombinasi dari difusi dan degradasi polimer. Difusi terjadi ketika sebuah obat atau zat aktif mengalir melalui pori-pori yang terdapat pada matriks polimer atau melalui ruang antara rantai-rantai polimer. Degradasi polimer biasanya untuk bahan penyalut yang berupa polimer *biodegradable* yang ditandai dengan rusaknya mikrokapsul. Gabungan dari difusi dan degradasi polimer dapat terjadi saat obat yang sudah tersalut oleh polimer masuk ke dalam tubuh dan berinteraksi dengan cairan tubuh sehingga cairan akan masuk ke dalam matriks polimer dan menyebabkan terjadinya pengembangan (*swelling*) yang kemudian menyebabkan obat berdifusi dari dinding polimer ke lingkungan luar. Polimer akan terdegradasi sehingga obat yang dilepaskan akan semakin banyak<sup>(18)</sup>.

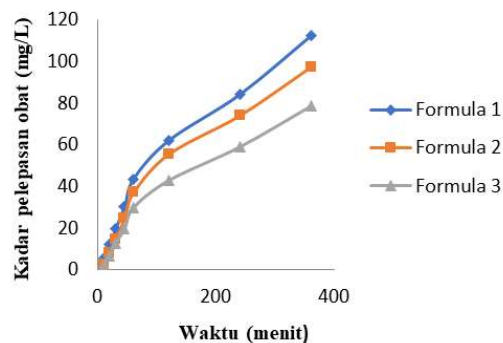


Gambar 5. Profil pelepasan obat pada pH 1,2.

Pada pengujian disolusi, digunakan dapar asam klorida pH 1,2 untuk menggambarkan suasana dalam lambung. Sedangkan pH basa mewakili kondisi usus. Kurva hasil disolusi mikrokapsul asam mefenamat pada pH asam dapat dilihat pada Gambar 5. Dari kurva hasil disolusi mikrokapsul asam mefenamat selama 6 jam pada medium asam dapat dilihat bahwa jumlah pelepasan asam mefenamat pada formula 1 sebanyak  $10,750 \pm 0,301$  mg/L, formula 2 sebanyak  $7,877 \pm 0,207$  mg/L, dan jumlah terendah dihasilkan oleh formula 3 sebanyak  $5,940 \pm 0,337$  mg/L.

Pengujian disolusi selanjutnya menggunakan dapar fosfat pH 7,4 untuk menggambarkan suasana dalam usus. Dimana asam mefenamat terlepas pada usus bagian illeum yang memiliki pH sekitar 7,4. Cuplikan diambil 5 mL pada tempat yang sama pada menit ke-10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, dan 360 menit. Kadar mikrokapsul asam mefenamat selama 6 jam dapat dilihat pada Gambar 6. Hasil disolusi menunjukkan jumlah pelepasan asam mefenamat dari mikrokapsul pada formula 1 yaitu  $112,220 \pm 0,942$  mg/L diikuti formula 2 yaitu  $97,279 \pm 0,912$  mg/L, dan nilai terendah dihasilkan oleh formula 3 yaitu  $78,702 \pm 0,292$  mg/L. Formula 3 melepaskan zat aktif lebih lama dibandingkan dengan formula 1 dan 2. Hal ini dikarenakan oleh tingginya jumlah polimer yang digunakan pada formula 3.

Hasil pengujian disolusi mikrokapsul asam mefenamat yang dilakukan pada pH asam dan pH basa menunjukkan bahwa mikrokapsul yang mengandung natrium alginat dengan konsentrasi yang paling besar yakni formula 3 sebanyak 3% memiliki waktu disolusi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan formula 1 sebanyak 1% dan formula 2 sebanyak 2%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar jumlah polimer yang digunakan maka pelepasan asam mefenamat dalam mikrokapsul juga akan semakin lambat karena semakin tebalnya dinding mikrokapsul yang melapisi obat<sup>(18)</sup>. Jumlah polimer yang terkandung dalam suatu mikrokapsul merupakan salah satu parameter yang sangat berpengaruh terhadap kecepatan disolusi



Gambar 6. Profil pelepasan obat pada pH 7,4.

suatu sediaan. Selain itu, karakteristik polimer seperti kelarutan juga mempengaruhi pelepasan obat. Hal ini terlihat dari hasil disolusi pada medium asam (pH 1,2) yang menunjukkan kadar pelepasan obat yang lebih rendah dibandingkan pada medium basa (pH 7,4). Secara tidak langsung hasil ini menunjukkan bahwa pelepasan mikrokapsul di usus (pH basa) lebih besar dibandingkan dengan pelepasan di lambung (pH asam). Hal ini sesuai dengan kelarutan dari natrium alginat yakni kurang larut pada medium asam. Polimer natrium alginat memperkuat jaringan matriks mikrokapsul sehingga tahan akan cairan lambung.

Kecepatan disolusi juga dipengaruhi oleh bentuk partikel yang dihasilkan. Seperti yang diketahui pada pengujian distribusi ukuran partikel, FI menghasilkan ukuran yang lebih kecil dibandingkan dengan FII dan FIII. Sehingga luas permukaan untuk berinteraksi dengan medium lebih luas dan mempercepat proses disolusi. Selain itu, bentuk permukaan partikel juga mempengaruhi disolusi obat yakni semakin sferis bentuk partikel obat maka zat aktif yang ada di dalamnya juga semakin tertutup karena tidak adanya rongga-rongga sehingga pelepasan obat semakin lambat.

### SIMPULAN

Mikrokapsul asam mefenamat dapat dipreparasi menggunakan polimer natrium alginat dengan metode gelasi ionik. Hasil yang diperoleh untuk efisiensi penyerapan adalah 94,02%, dengan ukuran partikel sekitar 1266  $\mu\text{m}$  dan memiliki bentuk yang sferis. Pada pengujian disolusi, hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi natrium alginat yang digunakan maka akan semakin lambat waktu pelepasan obat.

### DAFTAR PUSTAKA

- Chandra, C. Studi penggunaan obat analgesik pada pasien cedera kepala (*concussion*) di Rsup Prof. Dr. RD Kandou Manado periode Januari-Desember 2014. PHARMACON. 2016. 5(2).
- Meliata, L. Nyeri: keluhan yang terabaikan konsep dahulu, sekarang dan yang akan datang. Fakultas Kedokteran UGM. Yogyakarta. 2004.
- Indrawati T, Sari NK. Stabilitas kaplet asam mefenamat dengan suhu dan kelembaban ruang penyimpanan yang berbeda. Makara Kesehatan. 2010. 14(2): 75-80.
- Posangi J, Hutagalung BS. Uji efek pemberian asam mefenamat sebelum pencabutan gigi terhadap durasi ambang nyeri setelah pencabutan gigi. e-GiGi. 2015. 3(2).
- Azhar R, Yunengsih E, Halim A. Mikroenkapsulasi parasetamol dengan polimer *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) menggunakan metoda penguapan pelarut. Jurnal Farmasi Higea. 2010. 2(2):137-45.
- Poshadri A, Apama K. Microencapsulation technology: a review. Journal of Research ANGRAU. 2010. 38(1):86-102.
- Poshadri A, Apama K. Microencapsulation technology: a review. Journal of Research ANGRAU. 2010. 38(1):86-102.
- Patil P, Chavanke D, Wagh M. A review on ionotropic gelation method: novel approach for controlled gastroretentive gelispheres. Int J Pharm Pharm Sci. 2012. 4(4):27-32.
- Ubaiillah Syaikhul AM. Pengaruh konsentrasi agen pengikat silang terhadap karakteristik pirasinamid terenkapsulasi. Unesa Journal of Chemistry. 2015. 4(1).
- Rusnaeni R, Sinaga DI, Lanuru F, Payungallo IM, Ulfiani II. Identifikasi asam mefenamat dalam jamu rematik yang beredar di distrik Heram kota Jayapura, Papua. PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia. 2016. 13(1):84-91.
- Jyothi SS, Seethadevi A, Prabha KS, Muthuprasanna P, Pavitra P. Microencapsulation: a review. Int. J. Pharm. Biol. Sci. 2012. 3:509-31.
- Noviza D, Harliana T, Rasyad AA. Mikroenkapsulasi metformin hidroklorida dengan penyalut etil selulosa menggunakan metode penguapan pelarut. Jurnal Sains & Teknologi Farmasi. 2013. 18(1):75-9.
- Kurniawan R, rahmat D. Mikroenkapsulasi *controlled release* lansoprazol dengan kombinasi *hydroxy propyl methyl cellulose phthalate* dan natrium alginat secara gelasi ionotropik. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. 2017.14(1):86-92.
- Firdyawati S FS. Formulasi mikropartikel teofilin menggunakan penyalut kitosan-alginat yang dipaut silang dengan natrium tripolifosfat (disertasi doctoral, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar). 2014.
- Mardikasari SA, Akib NI, Indahyani R. Preparasi dan karakterisasi mikroenkapsulasi asam mefenamat menggunakan polimer kitosan dan natrium alginat dengan metode gelasi ionik. Jurnal Farmasi Galenika. 2020. <https://doi.org/10.22487/j24428744.v.i.1458>
- Nerdy N. Validation of ultraviolet spectrophotometry method for determination of mefenamic acid level in suspension dosage forms. Jurnal Natural. 2017. 17(1):17-22.
- Octavia MD, Zaini E, Oktavia V. Studi sistem dispersi padat asam mefenamat menggunakan polivinil pirolidon K-30. Jurnal Farmasi Higea. 2017. 7(2):173-80.
- Wahyuni R, Halim A, Irawati YS. Mikroenkapsulasi karbamazepin dengan polimer HPMC menggunakan metoda emulsifikasi penguapan pelarut. Jurnal Farmasi Higea. 2017. 7(2):190-207.

## Isolation and Identification of Phenolic Compounds from *Macaranga hispida* Blume Mull.Arg Leaves

### (Isolasi dan Identifikasi Senyawa Fenolik dari Daun *Macaranga hispida* Blume Mull.Arg)

MEGAWATI\*, SOFA FAJRIAH, GALUH WIDYAWATI AND AKHMAD DARMAWAN

Research Center for Chemistry, Indonesian Institute of Sciences(LIPI),Serpong,Indonesia

Submitted 19 Desember 2019, Accepted 20 Agustus 2020

**Abstract:** Continuation of research on *Macaranga* plant has been conducted. In this study, the total phenol content (TPC) of *Macaranga hispida* Blume Mull. Arg leaves extracts were investigated. Gallic acid (1) and methyl gallate (2) have been isolated from the ethyl acetate fraction which highest phenolic content (8.41 mg GAE/g). Serial techniques of chromatographic and spectroscopic methods, namely extraction, fractionation, purification, FTIR, LCMS, and FT-NMR were used to isolate and identify the isolates. Cytotoxicity of compound 1 and 2 against P-388 cell line showed that compound 2 has higher anticancer activity compared to compound 1 with  $IC_{50}$  value of 75.53  $\mu$ g/mL.

**Kata kunci:** *Macaranga hispida*, phenolic compounds, gallic acid, methyl gallate, cytotoxicity.

**Abstrak:** Kelanjutan penelitian pada tanaman *Macaranga* telah dilakukan. Pada penelitian ini dilakukan kandungan fenol total dari ekstrak daun *Macaranga hispida* Blume Mull.Arg. Asam galat (1) dan metil galat (2) telah diisolasi dari fraksi etil asetat yang memiliki kandungan fenolik tertinggi (8,41 mg GAE /g). Serangkaian teknik kromatografi dan spektroskopi yaitu ekstraksi, fraksinasi, pemurnian, FTIR, LCMS, dan FT-NMR digunakan untuk mengisolasi dan identifikasi isolat. Sitotoksitas senyawa 1 dan 2 terhadap sel murine leukemia P-388 menunjukkan bahwa senyawa 2 memiliki aktivitas antikanker yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa 1 dengan nilai  $IC_{50}$  75,53  $\mu$ g/mL.

**Keywords:** *Macaranga hispida*, senyawa fenolik, asam galat, metil galat, sitotoksitas.

---

\* Penulis korespondensi, Hp.  
e-mail: megarafandi@gmail.com



## INTRODUCTION

THE genus *Macaranga*, *Euphorbiaceae* is one of the Indonesian bioresources, consist more than 300 species, and widely found in Indonesia region<sup>(1)</sup>. More than 26 species of *Macaranga* have been studied phytochemically with more than 190 secondary metabolite compounds already identified, with phenolic compound as a major compound group<sup>(2)</sup>. Our previous phytochemical study on *Macaranga* genus collected from Mekongga forest, were succeed isolated and identified some phenolic compounds such as macarangin, apigenin, apigenin glycoside, and scopoletin from *M. Gigantifolia*<sup>(3-5)</sup>, 5,7,3',4'-tetrahydroxy-3,6-diprenylflavone and kaempferol 7-O- $\beta$ -glucose from *M. gigantifolia* and *M. hispida* (Blume)<sup>(3,6)</sup> and scopoletin compound from *M. hispida* (Blume)<sup>(7)</sup>. Previous studies reported that flavonoids and terpenoids are the main components of the genus *Macaranga*<sup>(8-11)</sup>. Apigenin and active compounds were isolated from *Portulaca oleracea* L which has potential antibacterial activity and can be used for drug development as an antibacterial for the treatment of diseases associated with pathogenic bacteria<sup>(12)</sup>.

A further study of the phytochemical content of the *Macaranga* genus needs to be done especially from *M. hispida* (Blume) Mull. Arg. The previous phytochemical study of *M. hispida* showed that the presence of phenolics of *M. hispida* extract (6). Therefore the study to isolate phenolic compounds from *M. hispida* needs to be conducted. In this study, the total phenol content (TPC) from methanol extract, n-hexane, ethyl acetate and buthanol fractions were investigated. After that, the isolation and identification of phenolic compounds from the fraction of *M. hispida* which has highest of TPC were carried out. Furthermore cytotoxicity of the isolates were examined against P-388 cell lines.

## MATERIALS AND METHODS

**General**-FTIR was measured with Shimadzu IR Prestige-21. NMR spectra was recorded with JEOL JNM 500 operating at 500 (<sup>1</sup>H) and 125 (<sup>13</sup>C) MHz and LCMS spectra were obtained with Mariner Biospectrometry (ESI system). Column chromatography was carried out using Merk silica gel 60 GF<sub>254</sub> and TLC analysis used precoated silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 GF<sub>254</sub>, 0,25 mm).

**Plant material**-*M. hispida* leaves was collected in March 2012 from Mekongga forest, Southeast Sulawesi, Indonesia. The plant was identified by

the staff of Herbarium Bogoriense, Research Center for Biology, LIPI and a voucher specimen had been deposited at the herbarium.

**METHODS. Extraction and Isolation.** The dried leaves (2.15 kg) of *M. hispida* was macerated with methanol for 24 hours (3 times). The methanol extract (150 g) was partitionated with n-hexane, ethyl acetate and n-buthanol, successively, and all fractions were evaluated for their TPC using Follin Ciocalteu methods. Ethyl acetate fractions (14 g) which has highest of TPC further purified using column chromatography technique with gradient solvent system (n-hexane-ethyl acetate-methanol) as mobile phase to obtain compound 1 (12 mg) and compound 2 (10 mg).

Compound 1, yellowish white crystals, melting point 255°C; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3464, 1622, 1384, 1240, 1001, 773  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR  $\delta$ H (500 MHz, in DMSO-d<sub>6</sub>): 6.90 (2H, s, H-2/6). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  120.41 (C-1), 108.69 (C-2/6), 145.41 (C-3/5), 137.99 (C-4), 167.49 (C=O). LC-ESI-MS (m/z) 170.30

Compound 2, white crystals, melting point 202oC; IR (KBr)  $\nu_{\max}$  3437, 2924, 2872, 1716, 1375, 1236, 1062, 854  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR  $\delta$ H (500 MHz, in CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>): 7.05 (2H, s, H-2/6); 3.79 (3H, s, -OMe). <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 125 MHz)  $\delta$  121.43 (C-1), 110.08 (C-2/6), 146.39 (C-3/5), 139.68 (C-4), 169.07 (C=O), 52.38 (-OMe). LC-ESI-MS (m/z) 184.10.

**Total Phenolic Content in Extract.** The total phenolic content of the extract was determined by the Folin-Ciocalteu method<sup>(13)</sup>. Amount of 5, 10, 15 and 200  $\mu$ L from 1000 ppm of gallic acid solution were pipetted and placed into test tubes. Each tubes were added with 1 mL of the sampel, and distilled water to 7.5 mL volume. Added with 0.5 mL of Folin-Ciocalteu reagent, and mixed thoroughly for 8 min, followed by the addition of 1.5 mL of 20% (w/v) of sodium carbonate. The mixture was allowed to stand for further 60 minutes in the dark, and absorbance was measured at 765 nm. The total phenolic content was calculated based on the calibration curve, and the results were expressed as mg of gallic acid equivalent per g of dry weight.

**Cytotoxic Assay.** The cytotoxicity assay was conducted according to the method described by modified Sofa et al., 2016<sup>(5)</sup> P-388 cells were seeded into 96-well plates at an initial cell density of approximately  $3 \times 10^4$  cells  $\text{cm}^{-3}$ . After 24 hrs of incubation for cell attachment and growth, varying concentration of samples were added. Sample firstly dissolved in DMSO at the required concentration. Subsequent of six desirable concentrations were prepared using PBS (phosphoric buffer solution, pH 7.30-7.65). Control wells received only DMSO. The

assay was terminated after an 48 hrs incubation period by adding MTT reagent [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide; also named as thiazol blue] and the incubation was continued for another 4 hrs, in which the MTT-stop solution containing SDS (sodium dodecyl sulphate) was added and another 24 hrs of incubation was conducted. Optical density was read by using a microplate reader at 550 nm.  $IC_{50}$  values were taken from the plotted graph of percentage live cells compared to control (%) (receiving only PBS and DMSO) versus the tested concentration of the samples ( $\mu\text{m}$ ). The  $IC_{50}$  value is the concentration required for 50% growth inhibition. Each assay and analysis was run in triplicate and averaged.

## RESULT AND DISCUSSION

In this study, extraction of 2.15 kg of *M. hispida* leaves with methanol yielded 150 g viscous methanolic extract (6.98%) (w/w). The extract further partitionated using n-hexane, ethyl acetate and n-butanol, successively to extract and separate the active compounds with a different polarity separated in the fractions. The yield of n-hexane, ethyl acetate, and n-butanol extracts were 21.19, 9.58, 19.39, and 20.34 % (w/w)<sup>(7)</sup>, respectively. The highest yield of the extract was ethyl acetate fraction. It means the major compound contained of the extract from *M. hispida* leaves was semi polar compounds.

Methanol extract and all fractions (n-hexane, ethyl acetate, n-butanol) were evaluated for their TPC using Folin-Ciocalteu method. TPC of methanol extract was  $6.225 \pm 0.11\%$  (w/w). It means that every 100 g of dry weight of methanol extract contains total phenolics which is equivalent to gallic acid of  $6.225 \pm 0.11$  g. The TPC of the extract and all fractions are presented in the Table 1. It showed that the highest TPC was ethyl acetate fraction with TPC of  $8.411 \pm 0.02\%$ . Based on the TPC, the ethyl acetate fraction was further purified to isolate phenolic compounds using various chromatography techniques.

The Ethyl acetate fraction (14 g) was purified by using column chromatography on silica gel, eluted successively with a gradient of n-hexane-EtOAc-MeOH to obtain 10 fraction (F1-F10). F8 and F10 were further purified using sephadex LH-20 with eluent dichloromethane-MeOH (1:1) to produce compound 1 (12 mg) and compound 2 (10 mg).

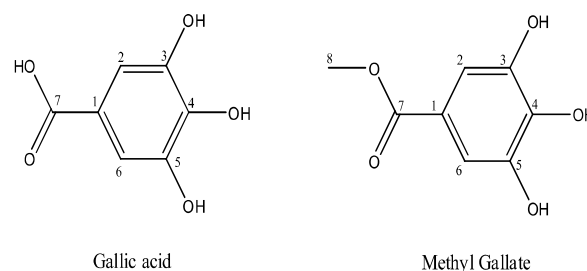
The ESI-MS spectrum of compound 1 revealed a molecular ion peaks  $M^+$  at  $m/z$  170.30 corresponding to the molecular formula  $C_7H_6O_5$ . The  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of compound 1 showed a A2 spin coupling system of two protons at  $\delta\text{H}$  6.90 ppm (2H, s)

**Table 1. Total phenolics content (TPC) of methanolic extract, n-hexane, ethyl acetate and n-butanol fractions from *M. hispida* leaves.**

Extract/Fraction	% TPC (GAE (b/b))
Methanol	$6.225 \pm 0.11$
n-Hexane	$1.183 \pm 0.07$
Ethyl Acetate	$8.411 \pm 0.02$
n-Butanol	$4.387 \pm 0.32$

GAE = Gallic Acid Equivalent

attributed to H-2 and H-6. The  $^{13}\text{C-NMR}$  spectrum of compound 2 showed two methine carbon at  $\delta\text{C}$  108.69 (2C) and five carbon quaternary at  $\delta\text{C}$  120.41; 137.99; 145.41 (2C); and 167.49 (C=O). The presence of an hydroxyl group was deduced from a sharp peak in the FTIR spectrum at  $\nu$   $3464\text{ cm}^{-1}$ . Based on spectroscopic data and the comparison result with previous study<sup>(9)</sup> compound 1 suggested as gallic acid (Fig. 1).



**Figure 1. Chemical structures of gallic acid (1) and methyl gallate (2).**

The spectroscopic data of compound 2 similar with compound 1. From NMR data, Compound 2 had a methoxy group at  $\delta\text{H}$  3.69 (3H, s) and  $\delta\text{C}$  55.67, with molecular weight 184.10. This methoxy group also showed in the FTIR spectrum at  $\nu$  2924 and  $2872\text{ cm}^{-1}$ . Therefore, based on spectroscopic data and reference (Darmawan et al., 2016), compound 2 suggested as methyl gallate, a gallic acid derivative (Fig. 1). Compound 1 and 2 were examined for their cytotoxicity against the leukemia murine P-388 cells line, and showed anticancer activity with  $IC_{50} > 100$  and  $75.53\text{ }\mu\text{g/mL}$ , respectively. In other study, these compounds also exhibits as antioxidant and alpha-glucosidase inhibitor on *M. Allorobinsonii*<sup>(14)</sup>. Compounds gallic acid (1) and methyl gallate (2) are the first report from *M. hispida* leaves.

## CONCLUSIONS

The ethyl acetate fraction of *M. hispida* leaves which highest TPC is a potential source of phenolic compounds. Further isolation of this fraction produced two phenolic compounds, namely gallic acid (1) and

methyl gallate (2). Compounds 2 exhibit cytotoxic activity against P-388 cell lines with  $IC_{50}$  of 75.53  $\mu\text{g/mL}$ , while compound 1 less active with  $IC_{50}$  value more than 100  $\mu\text{g/mL}$

### ACKNOWLEDGMENTS

Authors were grateful to thanks to Prof. Dr. Muhammad Hanafi and Mrs. Puspa Dewi NL., M.Eng, for an interesting and useful discussion especially about chemical structure elucidation.

### REFERENCES

- Blattner FR, Weising K, Banfer G, Maschwitz U and Fiala B. Molecular analysis of phylogenetic relationships among myrmecophytic macaranga species (Euphorbiaceae). *Mol. Phyl. Evol.* 2001;19: 331-44.
- Magadula J Joseph. Phytochemistry and pharmacology of the genus *Macaranga*: a review. *Journal of Medical Plant Research.* 2014; 8(12):489-503.
- Darmawan A, Suwarso WP, Kosela Sand Kardono LBS. Macarangin a geranylated flavonoid and anticancer active compound isolated from ethyl acetat fraction of *Macaranga gigantifolia*. *Ind. J. of Pharm.* 2015; 26, 52–6.
- Primahana G and Darmawan A. A flavonoid glycoside compound isolated from *Macaranga gigantifolia* Merr leaves. *J. Pure App. Chem. Res.* 2017;6(1): 22-6.
- Fajriah S, Megawati, and Darmawan A. Apigenin, an anticancer compound isolated from *Macaranga gigantifolia* Leaves. *Journal Of Tropical Life Science.* 2016;6(1):7-9.
- Megawati, Saepudin E, Hanafi M, Darmawan A and Lotulung PDN. Identification and bioactivity studies of flavonoid compounds from *Macaranga hispida* (Blume) Mull.Arg. *Makara J. Sci.* 2015;19: 96–100.
- Megawati, Hanafi M, Saepudin E and Fajriah S. Isolasi identification and cytotoxic activity of scopolotin from leaf of *Macaranga hispida* (Blume)Mull.Arg. *J. Ilmu Farmasian Indonesia.* 2016;14 (1): 38-42.
- Cai J, Zhao X-L, Liu A-W, Nian H, Zhang SH. Apigenin inhibits hepatoma cell growth through alteration of gene expression patterns. *Phytomedicine.* 2011;18:366-73.
- Babu BS, Stefano DA, Mohan BG, Pramod K, Gabbriella I. New flavonoid glycosides from *Aconitum naviculare* (Bruhl) Stapf, a medical herb from the trans-Himalayan region of Nepal, *J. Carbohydrat. Res.* 2006; 341:2161-5.
- Ding V, Zhang H-P, Duc Nm, Tuu NV, Qin G W. A new geranylvflavanone from *Macaranga triloba*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2006;8(2):155-158.
- Ma J, Li Q, Zhao J, Ying G, Su Q, Ji Z. Effects of apigenin on cell proliferation of human pancreatic carcinoma cell line BxPC-3 invitro. *J. Nanjing Med.* 2007;21(2):94-8.
- Nayaka HB, Ramesh LL, Madire KU, Asha T. Antibacterial attributes of Apigenin isolated from *Portulacaoleracea* L. *Int. J. Bacteriol.* 2014:1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/175851>
- Kaur C and Kapoor HC. Anti-oxidant activity and total phenolic content of some Asian vegetables. *International Journal of Food Science & Technology.* 2002;37:153-161. doi:10.1046/j.1365-2621.2002.00552.
14. Darmawan A, Fajriah S, Megawati, Dewijanti ID, Banjarnahor S, Yuliani T, Hartati S, Mozef T, Effendi R and Swandiny G. Antioxidant activities of phenolic compound isolated from the leaves of *Macaranga Allorobinsonii* Whitmore, AIP Conference Proceedings. 2016;1803: 020020.



## Uji Aktivitas Antimalaria *in vitro* dari Ekstrak Etanol Batang Tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei* [Miq.] Koidz)

### (*In Vitro* Antimalarial Activity of Ashitaba Stem Ethanolic Extract (*Angelica keiskei* [Miq.] Koidz))

ALVI KUSUMA WARDANI\*, ABDUL RAHMAN WAHID, YANTI ASTUTI

Program Studi Diploma Tiga Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah  
Mataram, Kota Mataram, 83121, Indonesia

Diterima 17 Januari 2020, Disetujui 20 Agustus 2020

**Abstrak:** Infeksi malaria sampai saat ini menjadi masalah kesehatan yang serius dan kompleks di dunia. Kesulitan pengobatan malaria disebabkan karena terjadinya resistensi parasit malaria terhadap obat sintesis. Salah satu alternatif untuk menanggulangi terjadinya resistensi adalah dengan memakai obat herbal seperti tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei* [Miq.] Koidz). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan aktivitas ekstrak etanol batang Ashitaba sebagai antimalaria pada parasit *Plasmodium falciparum* strain 3D7. Ekstrak batang Ashitaba diuji kandungan senyawa kimia dan aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* strain 3D7 dengan konsentrasi 100, 10, 1, 0,1 dan 0,01 µg/ml. Hasil uji kandungan senyawa kimia dari ekstrak batang Ashitaba positif mengandung senyawa flavonoid dan kalkon. Ekstrak batang Ashitaba dengan konsentrasi 100, 10, 1, 0,1 dan 0,01 µg/ml memiliki nilai hambatan rata-rata sebesar 67,75%, 46,61%, 32,56%, 19,60%, dan 7,56%. Hasil uji aktivitas antimalaria ekstrak etanol batang Ashitaba mempunyai nilai  $IC_{50}$  11,07 µg/ml. Aktivitas antimalaria ekstrak etanol batang Ashitaba masuk dalam kategori aktivitas antimalaria yang baik dengan nilai  $IC_{50}$  masuk dalam rentan 10-50 µg/ml.

**Kata kunci:** Malaria, Ashitaba, *Angelica keiskei*, *in vitro*, *Plasmodium falciparum*

**Abstract:** Malaria infection is still become a serious and complex health problem in the world. The difficulty in treating malaria is caused by the resistance of the malaria parasite to synthetic drugs. One alternative to prevent resistance is to use herbal medicines such as the Ashitaba plant (*Angelica keiskei* [Miq.] Koidz). This study aims to determine the activity of Ashitaba stem ethanol extract as an antimalarial to the *Plasmodium falciparum* parasite strain 3D7. Ashitaba stem extract was tested for chemical compound content and antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* strain 3D7 with concentrations of 100, 10, 1, 0.1 and 0.01 µg / ml. The test results for the chemical compounds of Ashitaba stem extract were positive for flavonoids and chalcone compounds. Ashitaba stem extract with a concentration of 100, 10, 1, 0.1 and 0.01 µg / ml had an average resistance value of 67.75%, 46.61%, 32.56%, 19.60%, and 7.56%. The antimalarial activity test results of Ashitaba stem ethanol extract had an  $IC_{50}$  value of 11.07 µg / ml. The antimalarial activity of Ashitaba stem ethanol extract is included in the category of good antimalarial activity because the  $IC_{50}$  value falls within the range of 10-50 µg / ml.

Keyword: Malaria, Ashitaba, *Angelica keiskei*, *in vitro*, *Plasmodium falciparum*

---

\*Penulis korespondensi  
Email: alvikusuma99@gmail.com

## PENDAHULUAN

MALARIA merupakan salah satu penyakit parasit yang masih menjadi persoalan kesehatan yang utama di dunia terutama di Negara tropis dan sub tropis. Menurut Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) diperkirakan 207 juta kasus malaria terjadi pada tahun 2012. Pada tahun 2013, ada 97 negara yang sedang mengalami endemis malaria<sup>(1)</sup>. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI, hingga akhir tahun 2017 terdapat 261.671 kasus malaria di Indonesia yang 100 diantaranya meninggal dunia. Salah satu provinsi di Indonesia dengan kasus malaria yang tinggi adalah di Provinsi Nusa Tenggara Barat (NTB). Berdasarkan laporan profil kesehatan Provinsi NTB tahun 2017 ditemukan positif malaria sebanyak 1.190 kasus, tiga Kabupaten di Provinsi NTB mempunyai kasus malaria positif terbanyak adalah Kabupaten Lombok Barat sebesar 268 kasus, Kabupaten Sumbawa Barat sebesar 263 kasus dan Kabupaten Bima sebesar 244 kasus<sup>(2)</sup>.

Salah satu faktor utama penyebab peningkatan infeksi tersebut adalah timbulnya resistensi terhadap obat antimalaria yang tersedia. Resistensi terhadap obat antimalaria dapat diatasi salah satunya yaitu dengan cara memanfaatkan tumbuhan yang berpotensi sebagai antimalaria untuk dijadikan sebagai obat malaria baru yang efektif dan aman karena berasal dari tumbuhan. Tumbuhan yang diduga mempunyai potensi sebagai obat malaria adalah tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei*). Tanaman Ashitaba adalah tanaman yang berasal dari Jepang dan dimanfaatkan oleh bangsa Tiongkok sebagai obat herbal tradisional untuk meningkatkan energi dalam tubuh dengan menyuplai nutrisi penting dalam darah dan memperbaiki sirkulasi aliran darah<sup>(3)</sup>.

Tanaman Ashitaba sudah banyak dibudidayakan di Indonesia salah satunya di wilayah NTB tepatnya pulau Lombok. Ashitaba banyak dibudidayakan di daerah pegunungan atau perbukitan yang berada di Desa Sembalun dengan ketinggian 1200 Mdpl yang berada di kaki Gunung Rinjani. Tanaman Ashitaba mempunyai getah berwarna kuning disebut kalkon, yang merupakan senyawa flavonoid xanthoangelol dan 4-hydrooxyderricin<sup>(4,5)</sup>. Turunan kalkon dari bahan alam atau hasil sintesisnya terbukti memiliki berbagai aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai antioksidan, dan senyawa flavonoid jenis kalkon juga telah dilaporkan sebagai agen potensial antimalaria<sup>(6)</sup>. Uji aktivitas antimalaria dilakukan dengan metode *in vitro* menggunakan parasite *P. falciparum* strain 3D7. *P. falciparum* strain 3D7 merupakan strain yang masih sensitif terhadap klorokuin<sup>(7)</sup>. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol

batang tanaman Ashitaba sebagai antimalaria dengan menentukan daya hambat ekstrak terhadap parasit penyebab malaria *Plasmodium falciparum*.

## BAHAN DAN METODE

**Alat dan Bahan.** Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu neraca analitik, *laminar airflow* (LAF), *water bath*, inkubator, autoklaf, lemari pendingin, eksikator (*Candle-jar*), membran filter 0,22  $\mu\text{m}$ , pipet, *petri-dish*, lempeng sumur mikro (*microplate*).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu etanol 70%, batang tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei*) yang diperoleh dari Desa Sembalun, Lombok Timur-NTB, Klorokuin, dimetilsulfoksida (DMSO), Asam Hidroklorida (HCl) pekat, serbuk Magnesium, larutan giemsa 10%. Parasit yang digunakan adalah *Plasmodium falciparum* strain 3D7 yang diperoleh dari Laboratorium Malaria, ITDC Universitas Airlangga, Surabaya.

**Persiapan sampel.** Sebanyak 1 kg batang tanaman Ashitaba dirajang dan dicuci bersih. Batang Ashitaba yang telah bersih, kemudian dikeringkan dalam oven dengan suhu 40°C. Selanjutnya dihaluskan dengan blender.

**Pembuatan ekstrak batang Ashitaba dengan metode maserasi.** Sebanyak 100 gram serbuk kering batang Ashitaba dimaserasi dengan 300 ml etanol 70% selama 24 jam, sambil diaduk-aduk secara berkala. Setelah 24 jam disaring menggunakan kain flannel. Ampas sisa diremaserasi 3 kali hingga semua zat yang terkandung dalam batang Ashitaba tersebut terekstrak. Maserat yang dihasilkan kemudian diuapkan dengan menggunakan *waterbath* sampai diperoleh ekstrak kental.

### Uji senyawa flavonoid dan kalkon.

#### 1. Pereaksi Wilstater

2 ml larutan ekstrak batang Ashitaba ditambahkan 10 tetes HCl pekat ditambahkan sedikit serbuk Magnesium. Warna kuning-jingga menunjukkan adanya flavon, kalkon dan auron, mengikuti penelitian Sofa Fajriah & Megawati (2015)<sup>(8)</sup>.

#### 2. Pereaksi Bate Smite-Metcalf

2 ml larutan ekstrak batang Ashitaba ditambahkan 10 tetes HCl pekat kemudian dipanaskan. Warna merah menunjukkan adanya flavonoid.

### Uji aktivitas antimalaria secara *in vitro*.

#### a. Preparasi sampel uji

Sebanyak 1 mg sampel batang Ashitaba dilarutkan

dalam 100  $\mu\text{l}$  DMSO (larutan stok, konsentrasi 10.000  $\mu\text{g/ml}$ ). Selanjutnya dari larutan stok dibuat serial pengenceran sehingga diperoleh konsentrasi akhir sebesar 1000  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$ , 10  $\mu\text{g/ml}$ , 1  $\mu\text{g/ml}$ .

b. Preparasi parasit uji

Parasit yang digunakan pada uji ini adalah parasit yang sudah sinkron (stadium ring) dengan parasitemia  $\pm 1\%$ .

c. Prosedur uji antimalaria

Sebanyak 2  $\mu\text{l}$  larutan uji dengan berbagai konsentrasi diambil dan dimasukkan dalam tiap sumuran pada *microplate* lalu ditambahkan 198  $\mu\text{l}$  parasit sehingga diperoleh konsentrasi akhir dari sampel uji sebesar 100  $\mu\text{g/ml}$ , 10  $\mu\text{g/ml}$ , 1  $\mu\text{g/ml}$ , 0,1  $\mu\text{g/ml}$ , 0,01  $\mu\text{g/ml}$ . Lempeng uji selanjutnya dimasukkan dalam *chamber* dan diberikan *mix gass* ( $\text{O}_2$  5%,  $\text{CO}_2$  5% dan  $\text{N}_2$  90%). *Chamber* yang berisi lempeng uji diinkubasi 48 jam, suhu 37°C. Kultur kemudian dipanen dan dibuat hapusan darah tipis dengan pewarnaan giemsa 10%. Pada penelitian ini menggunakan kontrol negatif larutan DMSO dan kontrol positif menggunakan klorokuin.

Persen pertumbuhan didapatkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Pertumbuhan} = \% \text{ Parasitemia} - \text{D0}$$

Keterangan:

D0 = % pertumbuhan pada jam ke-0

Rumus untuk perhitungan % Penghambatan adalah sebagai berikut:

$$\text{Persen penghambatan} = 100\% - ((X_u/X_k) \times 100\%)$$

Keterangan:

$X_u$  = % pertumbuhan pada larutan uji

$X_k$  = % pertumbuhan pada kontrol negatif

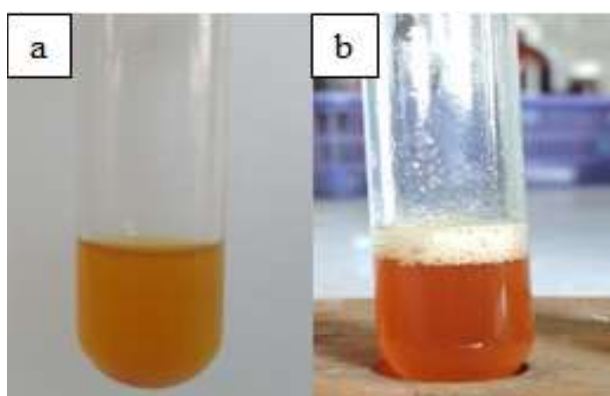
Berdasarkan data persen penghambatan dilakukan analisis antara konsentrasi uji terhadap persen penghambatan dengan menggunakan analisis probit log untuk mengetahui nilai  $\text{IC}_{50}$  atau konsentrasi bahan uji yang dapat menghambat pertumbuhan parasit sebanyak 50%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

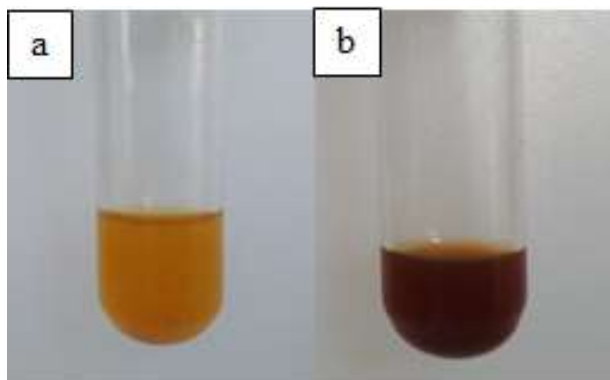
Hasil ekstrak batang Ashitaba yang telah dipekatkan dapat dilihat pada Gambar 1 ekstrak pekat yang



Gambar 1. Ekstrak pekat batang ashitaba



Gambar 2. Hasil uji *wilstater*, a. sampel uji, b. sampel setelah ditambahkan pereaksi *wilstater*



Gambar 3. Hasil uji *bate smite-metcalf*, (a) sampel uji, (b) sampel setelah ditambahkan pereaksi *bate smite-metcalf*

diperoleh berwarna coklat pekat dengan berat 18,6 gram dan rendamen sebesar 18,6 %.

Uji kualitatif senyawa flavonoid dan kalkon dilakukan dengan pereaksi *wilstater* dan pereaksi *bate smite-metcalf* (Gambar 2).

Hasil uji menunjukkan ekstrak batang Ashitaba positif mengandung senyawa flavonoid dan kalkon dengan terbentuknya warna merah pada sampel batang ashitaba (Gambar 3).

Uji senyawa kalkon dengan pereaksi *bate smite-metcalf* positif dengan terbentuknya warna jingga pada sampel uji menjadi merah tua setelah direaksikan

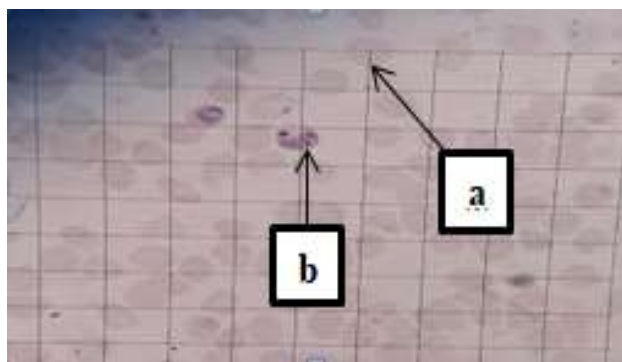
dan dipanaskan<sup>(8)</sup>.

Uji aktivitas antimalaria yang dilakukan pada penelitian ini adalah pengujian secara *in vitro* (Gambar 4). Uji secara *in vitro* ini menggambarkan aktivitas antimalaria terhadap parasit *Plasmodium falciparum* pada fase eritrosit, karena parasit ditumbuhkan seolah-olah berada dalam sel darah merah tubuh. Parasit yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Plasmodium falciparum* strain 3D7. *Plasmodium falciparum* Strain 3D7 yang sensitif terhadap klorokuin<sup>(9)</sup>.

Persentase pertumbuhan parasit dan persen penghambatan ekstrak etanol batang ashitaba terhadap *Plasmodium falciparum* strain 3D7 dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil pengujian persen hambatan terbesar ditunjukkan oleh ekstrak etanol batang ashitaba pada konsentrasi 100 µg/ml dengan nilai persen penghambatan sebesar 67,75% sedangkan persen penghambatan terendah yaitu pada konsentrasi 0,01 µg/ml dengan nilai persen penghambatan sebesar 7,56%.

Nilai hambatan parasit yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan analisis probit. Analisis probit digunakan untuk mengetahui nilai  $IC_{50}$  pada setiap sampel. Nilai  $IC_{50}$  menunjukkan konsentrasi yang



Gambar 4. Kultur eritrosit, (a) eritrosit tidak terinfeksi (b) eritrosit terinfeksi parasit *Plasmodium falciparum* strain 3D7

dapat menghambat 50% pertumbuhan sel<sup>(10)</sup>. Nilai  $IC_{50}$  menurut kategori Gassler (1994), menyatakan bahwa aktivitas antiplasmodium zat uji secara *in vitro* terbagi menjadi 3 yaitu: zat uji dengan aktivitas paling baik bila nilai  $IC_{50} \leq 10$  µg/ml, aktivitas baik bila nilai  $IC_{50}$  antara 10-50 µg/ml, dan aktivitas kurang baik bila nilai  $IC_{50} \geq 50$  µg/ml. Hasil nilai  $IC_{50}$  ekstrak batang Ashitaba adalah 11,07 µg/ml. Aktivitas antimalaria batang Ashitaba termasuk dalam kategori baik karena nilai  $IC_{50}$  masuk dalam rentan 10-50 µg/ml<sup>(11)</sup>.

Senyawa yang diduga dapat menghambat pertumbuhan parasit pada batang Ashitaba adalah senyawa kalkon yaitu salah satu jenis dari senyawa golongan flavonoid. Senyawa bioflavonoid memiliki mekanisme aksi dalam menghambat pertumbuhan parasit dengan dua target utama yaitu: 1) membran yang dibentuk parasit malaria stadium intraeritrositik yaitu Jalur Permeasi Baru (NPP = *New Permeation Pathway*) dengan cara menghambat transport nutrisi yang dibutuhkan parasit dan 2) vakuola makanan parasit malaria yaitu dengan menghambat proses degradasi hemoglobin dan detoksifikasi heme<sup>(12,13)</sup>.

Pada penelitian ini digunakan kontrol positif klorokuin. Hasil uji aktivitas antimalaria klorokuin didapatkan nilai  $IC_{50}$  klorokuin yaitu 0,007 µg/ml yang termasuk kedalam kategori antimalaria yang sangat baik, karena memiliki nilai  $IC_{50} \leq 10$  µg/ml<sup>(11)</sup>.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol batang tanaman Ashitaba beraktivitas sebagai antimalaria dengan nilai  $IC_{50}$  11,07 µg/ml. Konsentrasi ekstrak etanol batang Ashitaba yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan parasit *Plasmodium falciparum* strain 3D7 adalah konsentrasi 100 µg/ml dengan % hambatan rata-rata sebesar 67,75 %.

Tabel 1. Hasil uji aktivitas antimalaria dari ekstrak etanol batang tanaman ashitaba

Konsentrasi (µg/ml)	R	%Parasitemia		% Pertumbuhan	% Hambatan	%Hambatan Rata-rata±SD	$IC_{50}$ (µg/ml)
		0 jam	48 jam				
Kontrol (-)	1	0,8	4,03	3,23	-	-	11,07
	2	0,8	4,05	3,25	-	-	
100	1	0,8	1,83	1,03	68,11	67,75±0,51	
	2	0,8	1,86	1,06	67,38		
10	1	0,8	2,52	1,72	46,75	46,61±0,20	
	2	0,8	2,54	1,74	46,46		
1	1	0,8	2,97	2,17	32,82	32,56±0,36	
	2	0,8	3,00	2,20	32,31		
0,1	1	0,8	3,40	2,60	19,50	19,60±0,13	
	2	0,8	3,41	2,61	19,69		
0,01	1	0,8	3,78	2,98	7,74	7,56±0,25	
	2	0,8	3,81	3,01	7,38		

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Institut Tropical Disease (ITDC) Universitas Airlangga atas fasilitas laboratorium selama pengujian aktivitas antimalaria

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. 2013. *World Malaria Report*. Geneva: WHO Press. [diakses tanggal 2 Maret 2019].
2. Kementerian Kesehatan RI. 2017. Profil Kesehatan Nusa Tenggara Barat.
3. Nagata. J., Morino. K., Saito. M. 2007. Effects Of Dietary Angelica Keiskei On Serum ang Liver Lipid Profi Les, and Body Fat Accumulations in Rats. *Journal Of Nutrition Scientific Vitaminology National Institute Of Health and Nutrition*. Tokyo.
4. Okuyama. T., Takata. M., Takayasa. J., Hasegawa. T., Tokuda. H., Nishino. A., Nishini. H., Iwasima. A. 1991. *Antitumor Promotion by Principles Obtained from Angelica Keiskei*. *ChemPhram Bull (Tokyo)*: 39(6) 1604-5.
5. Baba.K., Taniguchi. M., Shibono. M., Minami. H. 2009. *The Components and Line Breeding Of Angelica Keiskei Koidzuma*. *Bunseki Kagaku*, Vol.58 No 12.
6. Guzy. J., Vaskova-Kubalkova, Rozmer. Z., Fodor. K., Marekova. M., Poskobrova., M., and Perjes., P. 2010. *Activation of oxidative stress response by hydroxyl substituted chalcones and cyclic chalcone analogues in mitochondria*. *FEBS Lett*. 584: 567 – 570.
7. Aliefman Hakim, Eka Junaidi, Baiq Fara Dwi Rani Sofia, Yunita Arian, S. A. (2010). Antimalarial Activity and Phytochemical Screening of *Secondary Metabolites from Heartwood and Root Bark of Artocarpus Carmmsi Blanco (Moraceae)* *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* Vol. 3 No. 1 Juli 2016 32. 8(2), 131–135.
8. Sofi Fajriah & Megawati. 2015. Penapisan Fitokimia dan Uji Toksisitas dari Daun *Myristica Fatua* Houtt. Depok: Departemen Kimia. FMIPA. UI
9. Hafid, A. F., Puliansari, N., Lestari, N. S., Tumewu, L., Rahman, A., & Widyawaruyanti, A. (2017). Skrining Aktivitas Antimalaria Beberapa Tanaman Indonesia Hasil Eksplorasi Dari Hutan Raya Cangar, Batu-Malang, Jawa Timur. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v3i1201.7-11>
10. Ilhami. F. Y., Fatma S. W., Elidahanum. H. 2013. Uji Efek Sitotoksik Hasil Fraksinasi Ekstrak Etanol Akar Asam Kandis (*Garcinia Cowa Roxb*) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Dengan Metode MTT. Laporan Penelitian. Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.
11. Gassler. M.C., Nkunya. M.H.N., Mwasumbi. L.B., Heinrich. M., dan Toner. M. 1994. *Screening Tanzanian Medical Plants For Antialarial Activity*. *Journal Of Ethnopharmacology*, 48(1): 131-144.
12. Sherman. I.W. 1998. *Malaria, Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection*, Washington. D.C: ASM Press.
13. Biagini. G.A., Oneill. P.M., Nzila. A., Ward. S.A., and Bray. A.W. 2003. *Antimalarial chemotherapy. Young gun or back to the future, tren in Parasitology* 19 (11) : 479-487.

## **Formulation Nails Color Gel Peel-Off Using Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) Leaf Extract and Sodium Carboxy Methyl Cellulose**

### **(Formulasi Gel *Peel Off* Pewarna Kuku yang Mengandung Ekstrak Daun Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) dan Sodium Carboxy Methyl Cellulose)**

TETI INDRAWATI\*, TITIH AYUNDA LARASATI, ANGGUN NIA MULYANI, DESY MULIANA WENAS

Farmacy Faculty, National Science and Technology Institute, Jalan Moh Kahfi II, Srengseng Sawah, Jagakarsa, South Jakarta,12630, Indonesia.

Submitted 23 January 2020, Accepted 4 October 2020

**Abstract:** Leaves of Pacar air or *Impatiens balsamina* L. (IB) are directly pounded and then placed on the surface of the nail to color the nails traditionally. It's preferred by Moslem because wudu water can penetrate to the nail. The traditional way of using the leaves is unpleasant and these leaves should be used in the fresh form. The IB leaves contain flavonoids, quinones and tannins that provide a natural orange color. A formulation of a nail polish containing the leaf's extract is needed so it's easy to use and stable during storage. The aim of this research is to make nail color gel peel off from IB extract which is easy to use and stable. Nail color gel peel off is made using Sodium Carboxy Methyl Cellulose (Na-CMC) as a gel base. This research was carried out by making six formula of gel peel off using swelling and mixing methods at various IB extract concentrations of 5%, 10% and 15% using 1% and 3 % of Na-CMC as the base respectively and the prepared product was evaluated. The IB leaves can be made into cosmetic preparations that have a good quality. All preparations have a yellow to orange red, odorous and homogeneous, pH 4.7-5.4, viscosities 630-3600 cps, has a pseudo plastic thixotropic flow properties. When nail color gel peel off used in nails, the base can remove from nail and only the coloring agent attached to the nail.

**Keywords:** Extract, Gel peel off, *Impatiens balsamina* L, Nail cosmetic, Sodium Carboxyl Methyl Cellulose.

**Abstrak:** Daun Pacar air atau *Impatiens balsamina* L. (IB) secara langsung dihancurkan dan diletakkan di permukaan kuku untuk mewarnai kuku secara tradisional. Hal itu lebih dipilih oleh kaum Muslim karena air wudhu dapat penetrasi melalui kuku. Cara tradisional menggunakan daun tidak menyenangkan dan daun tersebut harus digunakan dalam bentuk segar. Daun IB mengandung flavonoid, kuinon, dan tanin yang menyediakan warna jingga alami. Sebuah formulasi pewarna kuku mengandung ekstrak daun diperlukan agar memudahkan penggunaan dan stabil selama penyimpanan. Tujuan penelitian ini untuk membuah gel *peel off* pewarna kuku dari ekstrak IB yang mudah digunakan dan stabil. Gel *peel off* pewarna kuku menggunakan Sodium Carboxy Methyl Cellulose (Na-CMC) sebagai basis gel. Penelitian tersebut dilakukan dengan membuat enam formula gel *peel off* yaitu metode *swelling and mixing* pada ekstrak IB dengan konsentrasi 5%, 10% dan 15% menggunakan Na-CMC 1% dan 3 % sebagai basis gel, lalu sediaan dievaluasi. Daun IB dapat dibuat menjadi sediaan kosmetik yang memiliki kualitas yang bagus. Semua sediaan memiliki warna kuning hingga jingga kemerahan, beraroma, homogen, pH 4.7-5.4, viskositas 630-3600 cps, memiliki tingkat alir *pseudo plastic thixotropic*. Ketika gel *peel off* pewarna kuku digunakan pada kuku, basis gel dapat dilepas dari kuku dan hanya tertinggal pewarna kukunya saja yang menempel pada kuku.

**Kata kunci:** Ekstrak, Gel *peel off*, *Impatiens balsamina* L, kosmetik kuku, Sodium Carboxyl Methyl Cellulose.

---

\*Penulis korespondensi  
Email: teti\_indrawati@istn.ac.id

## INTRODUCTION

NAIL is the part of finger skin in the form of transparent protective plates and composed by a combination of epithelial layer germinative cells (stratum germinativum) and a unified malpighi layer<sup>(1)</sup>. Without nails, finger sensitivity can be reduced by 50% and holding ability is difficult, as there is no fingernail pressure on the finger<sup>(2)</sup>. Various ways to disguise the actual condition of the nail or the beautify appearance of the nail. There are various types of nail cosmetics, such as Nail polish or Nail enamel, Nail hardener, Nail enamel remover, Nail cuticle remover, Nail Moisturizer, Nail addition (nail plastic or press-on nail or preformed artificial nail), Nail wrap or silk nail<sup>(2,3)</sup>. Two type of nail color cosmetics which is non-water-absorbant and water-absorbant. Non-water absorbant nail polish cosmetic has some variation such as nail polish or nail polish for example shimmer, frost polish (lower glossy nail polish and is not popular at this time), luster nail polish (shiny nail polish such as metallic) and nail cosmetics that can absorb water such as nail polish and henna. Nut nail coloring is widely used mainly by Moslem, because the dye does not prevent the entry of water to the nail when they wudu<sup>(4)</sup>.

Dyes used can be synthetic compounds, semi-synthetic and compounds derived from nature. Based on resource, the dyes were divided into two groups namely synthetic dyes and natural dyes, natural dye comes from 3 groups of dyes from plants, animals and microbial activities<sup>(5)</sup>. One of the plants that can produce natural colors is Pacar air or *Impatiens balsamina* L. (IB). This plant in some areas known as a plant that used to color nails by pounding and attached to the nails. IB is a plant that easily growing without the need for special care. In the preliminary test of the secondary metabolite showed that IB leaves contain flavonoids, quinons, saponins, tannins and steroids<sup>(6)</sup>. Flavonoids are pigments found in plants and soluble in polar solvents such as water, ethanol, methanol, ethyl acetate, or mixtures of such solvents. Anthocyanin is a type of flavonoid compounds and most commonly found in nature. Anthocyanin provides colors ranging from orange to red to purple. The appearance of the color is influenced by pH value. Anthocyanin give red color in acidic pH and give blue or purple at the base pH<sup>(7,8)</sup>.

Traditionally, IB. leaves are used directly by pounding and affixed to the nail. These leaves can't be stored for a long time and in its use is less comfortable because of the smell of the typical IB leaves.

This problem can be solved by cosmetic preparation such as a colloidal, gel, or cream as a carrier. Gel is

a colloid with greater amount of gentle agent base, which has non newton flow properties, is easy to apply and can release active substances in a short time. Sodium Carboxy Methyl Cellulose (Na-CMC), gum acacia, gum tragacanth, and others. Na-CMC is a base that serves as a dye carrier which will form hydrophilic colloids when added to water<sup>(9)</sup>.

The purpose of this study was to make colloidal preparations and gel nail dyes that can be stored for a long time and the dye leaves a stain on the nail and lasts for a certain period of time. This study will prepare nail color gel peel off containing 5%, 10% and 15% IB leaf extract and gelling agent Na CMC 1% and 5% respectively.

## MATERIALS AND METHODS

**Materials.** *Impatiens balsamina* L (IB) leaves taken from the Research Institute for Medicinal and Aromatic Plants (BALITTRO), Cimanggu, Bogor, West Java, CMC-Na, Glycerin, Propyl Paraben, Methyl Paraben, TEA, Oleum rosae, Aquadest, Alkokol 96%, NaOH, Ammonia, Chloroform, HCl, Dragendorff Reagent, Mayer Reagent, NaNO<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, NaOH 1N (All materials are pharmaceutical grade and are purchased from PT Brataco).

**Methods. Preparation of IB Leaf Extract.** The leaves of IB as much as 1 kg are cleaned and sorted, then are mashed using a blender, and macerated with 5 L 96% ethanol for 5 days while occasionally stirring, after 5 days the sample is filtered then concentrated using a rotary evaporator at a temperature of 45°C<sup>(10)</sup>. The liquid extract obtained from the rotary evaporator is then concentrated into a thick extract using water bath. The extract was weighed and stored in a closed brown bottle before being used for testing.

**Organoleptic and pH evaluation.** The IB extract was subjected to evaluation procedures including organoleptic and pH.

**Phytochemical screening of the extract. Test for alkaloids.** The extract was added with 2-4 drop of acetic acid followed by Dragendrof's reagent and mixed. The alkaloid presence was indicated with a precipitate with orange-red color formed<sup>(10,11)</sup>.

**Test for flavonoid.** Experimental solution (sample) was made by means of 2 grams of simplicia powder added with 100 ml of hot water, boiled for 5 minutes, and filtered. The sample was added with 5 ml dilute solution of ammonia and concentrate solution of H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Flavonoids compound were shown by yellow color formation<sup>(10,11)</sup>.

**Test for saponins.** The sample (2g) was boiled in 20 mL distilled water and filtered. The distilled water

**Table 1. Formulation of nail color using colloids and gels**

No	Materials	The amount (%)							
		Colloid				Gel			
		Blank K	F1	F2	F3	Blank G	F4	F5	F6
1	IB. Extract	0.00	5.00	10.00	15.00	0.00	5.00	10.00	15.00
2	Na- CMC	1.00	1.00	1.00	1.00	3.00	3.00	3.00	3.00
3	Glycerin	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
4	Triethanolamine	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
5	Methylparaben	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
6	Propylparaben	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
7	Oleum Rosae	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
8	Water to	100	100	100	100	100	100	100	100

was mixed and shaken vigorously with 10 ml filtrate until its produce a persistent froth then 3 ml of olive oil was added, mixed and shaken vigorously until an emulsion was formed, that indicates there is saponins compound in the sample<sup>(10,11)</sup>.

**Test for tannins** compound, the extract (500 mg) was boiled with 20 ml water in a tube, added 2-3 drops of 0.1 % ferric chloride and observed for brownish green or a blue-black color<sup>(10,11)</sup>.

**Test for Quinon.** The experimental solution from the identification of flavonoids (5 ml) was added 1N NaOH solution a few drops in a tube. The quinone class compounds were indicated with red color formation<sup>(11,12,13)</sup>.

**Test for Steroid.** The extract (20 mg) was macerated in a tightly closed container with 20 ml for 2 hours, and then filtered. The filtrate was evaporated in a 5 ml vaporizer cup until a residue was obtained. Lieberman-Buchard reagent (Anhydrous acetic acid 2 drop and concentrated solution of sulfuric acid) were added the residu. Steroid or triterpenoid compounds were shown by green or red color formed<sup>(10,11)</sup>.

**Test for Anthocyanin.** The thick extract 20 mg was heated with 2N HCl, for 5 minutes at a temperature of 95-100°C. Positive results were obtained if the red color remains. Sodium hydroxide solution added drop by drop to the extract. Positive results were obtained when the color turns to bluish green<sup>(6,8,14)</sup>.

**Preparation of the nail color formula.** The material used is as stated in Table 1. Methyl paraben is dissolved with hot water, then the methyl paraben solution is used to soak sodium CM, stirred until homogeneous, TEA is added while stirring until gel mass is formed. Glycerin with propyl paraben is mixed in one cup, then warmed in a water bath at 60-70°C while stirring then put into a gel mass that has formed, stirred until homogeneous, then IB leaves extract was

added and mixed until homogeneous, then add oleum rosae and water little by little while stirring until it produces a homogeneous gel mass.

**The physicochemical evaluation of the nail color formulation.** The evaluation procedures include an organoleptic examination of the physical attributes, color, odor, homogeneity and pH tests, viscosity and rheology test, irritation test, and color adhesion test. The viscosity and rheology of the formulation were performed using a Brookfield Viscometer type LV. The tool is mounted with various rpm starting from 1.5; 3; 6; 12; 30; 60. Results showed that the extract had a viscous form, with a specific of pacar air leaves odour and brownish red colour. The results of the phytochemical screening test can be seen in Table 2.

**Test color or color sticking.** A topical test was performed to determine the adhesion of the color to the nail. The topical test was performed visually on 54 panelists with 108 thumb nails. Each panelist was asked to apply the gel with variations in concentration of IB extract on the treatment 1 time and twice applying then left for 5 minutes, 10 minutes and 15 minutes respectively, then the base attached on the nail is removed, and visually observed whether the color stain remains on the nail which was observed until its fades. The parameters observed in the color adhesion test on the nail are observed from the amount of spread, the average weight attached to the nail and the length of time of application<sup>(3,4)</sup>.

**Table 2. Organoleptic and pH of the IB extract**

Evaluation	Extract
Form	Viscous liquid
Odor	specific of IB leaf
Color	brownish red color
pH	4.87



## RESULT AND DISCUSSION

The extract of IB as much as 7.83 g was obtained from the fresh leaves using maceration method in ethanol 96% for 5 days with a recovery factor 7.83%. The organoleptic test results of IB leaf extract are in Table 3, the extract visually is in a brownish red, viscous liquid form, with a pH of 4.87.

The phytochemical screening showed the IB extract contains flavonoid, quinones, tannins, and anthocyanin compounds. The active compounds contained in the IB leaf such as anthocyanin, flavonoids and quinones are natural pigments that can be used as dyes<sup>(15,16,17)</sup>.

The result of organoleptic, homogeneity and pH test of nail dye colloid and gel made on formulas 1, 2, 3, 4, 5 and 6 and blanks are described in Table 4.

Based on observations on all gel formulas obtained have rose odorous, homogeneity, yellow orange until brownish-red color, except for a blank formula transparent because didn't contain extract. Formula that contains 1% Sodium Carboxy methylcellulose (F1, F2 and F3) has viscous liquid gel form but F4, F5 and F6 have semisolid form, with pH between  $4.7 \pm 0.05$  until  $5.4 \pm 0.010$  and  $5.54 \pm 0.01$  until  $5.87 \pm 0.01$ . Gel formula F4 until F6 have soft until dark brownish-red color with semisolid form. The difference in pH

is due to the mixing of different extracts (pH 4.87) with the base gel F1-F3 (pH 4.5) and F4-F6 (pH 6.3). This pH difference will result in different colors for each formula<sup>(18)</sup>.

The results of the viscosity and rheology evaluation using the Brookfield LV type viscometer in Figure 1. It saw that the blank A, F1, F2 and F3 formulas have a viscosity of 840-2400 cps blank B, F4, F5 and F6 660-11200 cps. The results of the adhesive evaluation of the color of the gel nail color extract IB can be seen Figure 2. All formulas have yellow- orange, orange, red-orange, soft brownish red, brownish red, dark brownish red. After 1 F1, F2 and F3 as much as 1 and 2 applied top for 5 minutes, 10 minutes and 15 minutes on the thumbnails, the colors attached to the nails are orange-yellow to orange, the color attached to the nails is yellow-orange to orange-red.

The applied F4, F5 and F6 as much as 1 applied and 2 applied top for 5 minutes, 10 minutes and 15 minutes on the thumbnails, the colors attached to the nails are soft brownish red, brownish red and dark brownish red.

Increasing the amount of extract used affects the color and pH of colloidal nail dye. The amount of extract (pH 4.87) used was 5%, 10% and 15% when put into a colloid base (Na CMC 1%) with a liquid gel (colloid) pH of 4.5 so that the pH of the colloidal nail polish became 5.2 to 4.4. Changes in pH also affect the colloidal color that is getting red orange. Likewise on the use of 3% Na CMC gel base (pH 6.3) the pH of the gel dropped to 5.87 to 5.54 with the color of the gel getting toward from soft brownish red in to dark brownish red. All formula nail dye have pH in normal range of skin pH (4.5-6.5), so skin and nail irritation is not expected to occur when it used<sup>(19,20)</sup>.

The differences of coloring nail showed that the surface area of the nail and the length of time for the diffusion of the coloring agent from gel to nail affected the sticking and the nail color. Results of a visual evaluation of the color of the nails disappear 7-14 days. The strongest color was produced by the

**Table 3. Phytochemical Screening IB Extract**

No	Compounds	Result	
1	Alkaloid : - Dragendorff . Meyer	- a clear yellow precipitate - No color	(-)
2	Flavonoid	the formation of a red ring layer	(+)
3	Saponins	foam formed	(-)
4	Quinone	red color	(+)
5	Tannin	blackish green color	(+)
6	Steroid/ triterpenoid	No ring layer formed red or green	(-)
7	Anthocyanin	bluish green	(+)

**Table 4. The Evaluation of Nail color Gel**

Formula	Form	Color	odor	homogeneity	pH
Blank A	viscous liquid	transparance	rose	homogeneity	$4.5 \pm 0.005$
F1	viscous liquid	Yellow orange	rose	homogeneity	$4.7 \pm 0.05$
F2	viscous liquid	orange	rose	homogeneity	$5.2 \pm 0.005$
F3	viscous liquid	red orange	rose	homogeneity	$5.4 \pm 0.010$
Blank B	semisolid	transparance	rose	homogeneity	$6.03 \pm 0.005$
F4	semisolid	soft brownish red	rose	homogeneity	$5.87 \pm 0.010$
F5	semisolid	brownish red	rose	homogeneity	$5.68 \pm 0.006$
F5	semisolid	dark brownish red	rose	homogeneity	$5.54 \pm 0.006$

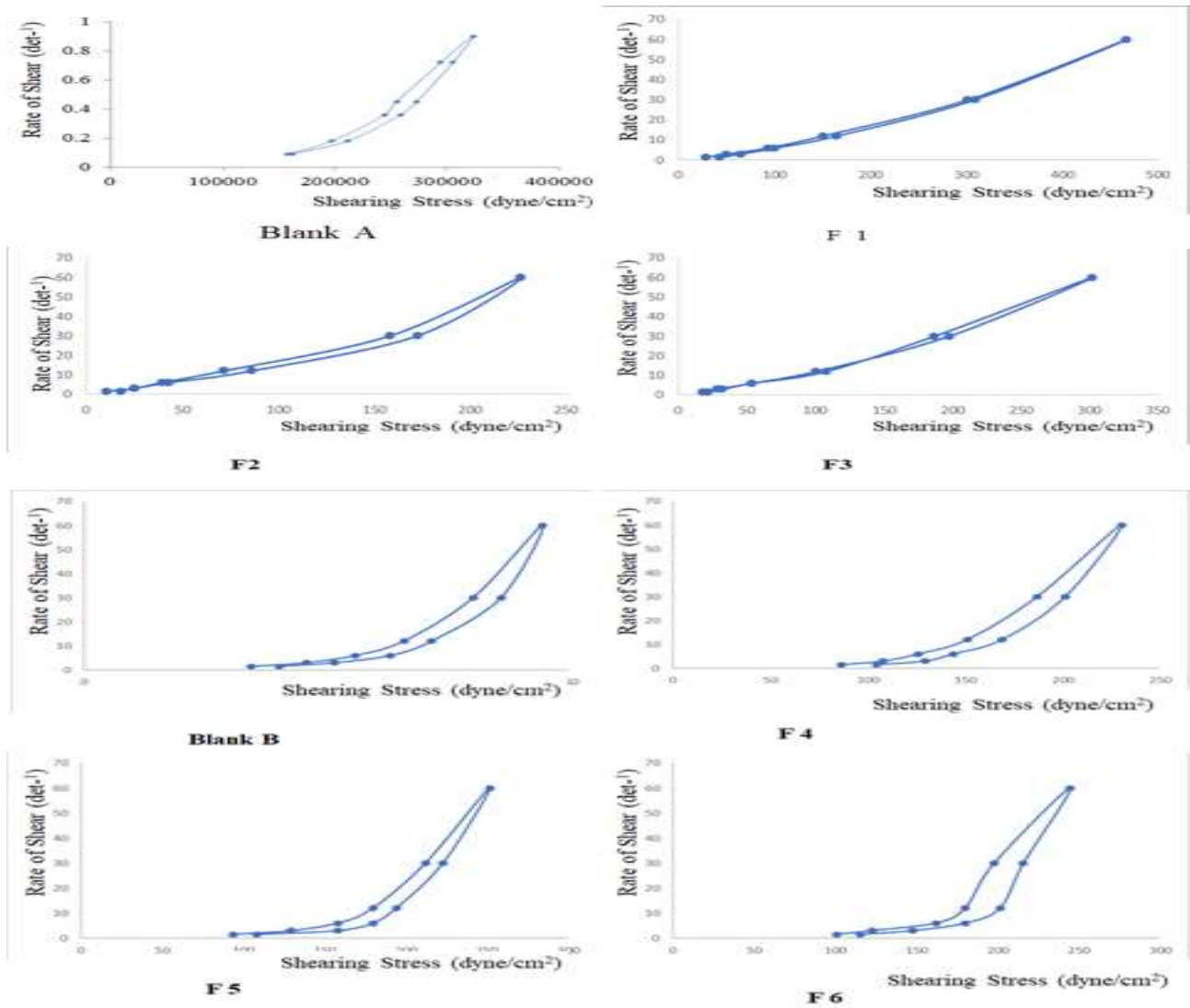


Figure 1. Profile of flow properties from all nail color formula

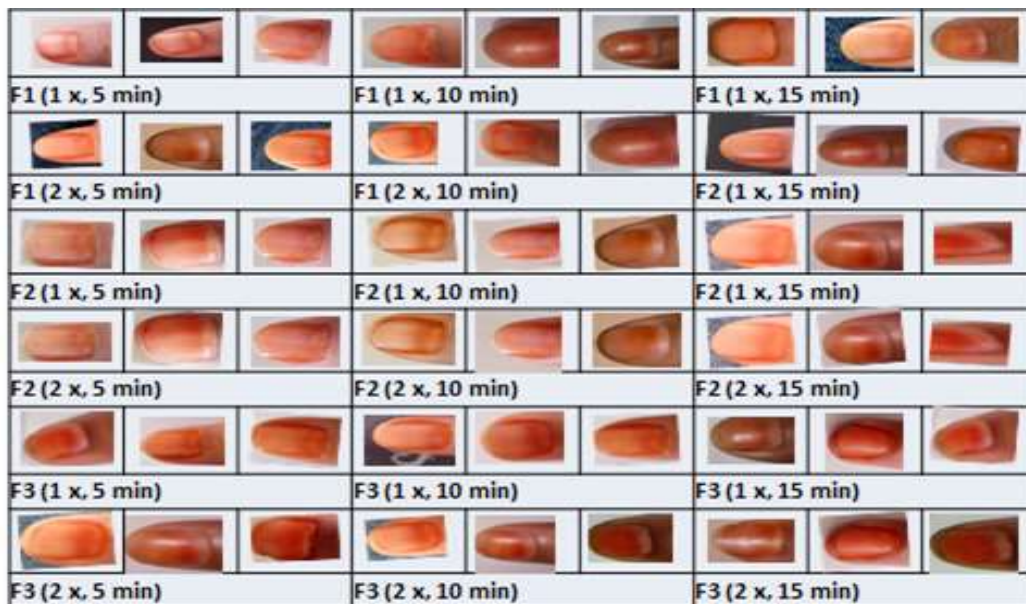


Figure 2. The thumbs (A) , middle finger (B) and pinkie nails (C) colors after applying a formula 1-6 nail gel color once and twice then allowed to stand 5 minutes, 10 minutes and 15 minutes.

formula with a concentration of 15% IB extract (F6) for 2 minutes for 15 minutes<sup>(5)</sup>. The more weight that is attached to the nail and the longer the sticking time the more concentrated the color it creates.

## CONCLUSION

The phytochemical screening showed the IB extract contains flavonoid, quinone, tannin, and anthocyanin compounds. IB leaves can be made into a good peel-off nail color with yellow orange to dark red brown. All IB-leaf gel formulas have rose odorous, homogeneity, yellow orange until brownish-red color. All formula nail dye have pH in normal range of skin pH. Due lack of the intensity of the nail color, it needs more research on formulation, so that it can fulfil the nail color product requirements and can produced for industrial scale.

## REFERENCES

- Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. 2006. 24: 291–296.
- De Berker D. Nail anatomy. Clin. Dermatol. 2013. 31(5): 509–515.
- Draelos ZD. Cosmetic treatment of nails. Clin. Dermatol. 2013. 31(5): 573–577.
- Dahdah MJ and Scher RK. Nail Diseases Related to Nail Cosmetics. 2006. 24: 233–239.
- Rich P. Nail Cosmetics. 2006. 24: 393–399.
- Bole S, et al. Phytochemical screening and biological activities of *Impatiens balsamina* L seed. WJPPS. 2013. 2(6): 5363–5376.
- Szewczyk K. Phytochemistry of the genus *Impatiens* (*Balsaminaceae*): A review. Biochem. Syst. Ecol. July 2018. 80: 94–121.
- Piacham T, Isarankura-na-ayudhya C, and Prachayasittikul V. Quercetin-imprinted polymer for anthocyanin extraction from mangosteen pericarp. Mater. Sci. Eng. C. 2015. 51:127–131.
- Asl SA, Mousavi M, and Labbafi M. Synthesis and characterization of Carboxymethyl Cellulose from Sugarcane. 2017. 8(8).
- Jayali AM, Soekamto NH, Zenta F, Zulkifli N, and Sabir S. Phytochemical constituent of methanol extract in bark and leaves from Gofasa Tree (*Vitex cofassus*) lives in Halmahera, North Maluku which is potential as Anti-cholesterol. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research. 2019. 10(1): 10–13.
- Agarwal M and Sarin R. Screening of Antimicrobial Potential of Flavonoids Extracted from *Erythrina indica*. International Journal of Pharma Research & Review 2014. 3 (1): 21–27.
- Wikaningtyas P and Sukandar EY. The antibacterial activity of selected plants towards resistant bacteria isolated from clinical specimens. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2016. 6(1): 16–19.
- Yoshida M. Chemistry and hair dyes application of dihydroxy and naphthoquinone derivatives of anthraquinone. Progress in Organic Coatings. 1997. 31(1-2): 63–72.
- Cheok CY, Chin NL, Yusof YA, Talib RA, and Law CL. Optimization of total monomeric anthocyanin (TMA) and total phenolic content (TPC) extractions from mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) hull using ultrasonic treatments. Ind. Crop. Prod. 2013. 50: 1–7
- Sivaramana A, Ganti SS, Nguyen HX, Birk G, Wieber A, Lubda D, Banga AK. Development and evaluation of a polyvinyl alcohol based topical gel. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2017. 39: 210–216.
- Catarino CM, do Nascimento Pedrosa T, Pennacchi PC, de Assis SR, Gimenes F, Consolaro MEL, de Moraes Barros SB, Maria-Engler SS. Skin corrosion test: a comparison between reconstructed human epidermis and full thickness skin models. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018. 125:51–57.
- Jadoon S, Asad MHHB, Akram MR, Khan AK, Malik A, Chen C, and Murtaza G.. Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2015. 1-17.
- Khoo HE, Azlan A, Tang ST, and Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. Food Nutr. Res. 2017. 61(1).
- Draelos ZD. Cosmeceuticals for Male Skin. Dermatol. Clin. 2018. 36(1):17–20.
- Tončić RJ, Kezić S, Hadžavdić SL, and Marinović B. Skin Barrier and Dry Skin in the Mature Patient. Clin. Dermatol. 2017.

## **Kajian Mekanisme Estrogenik Kombinasi Ekstrak Kemangi dan Adas melalui Histopat Ovarium dan Uterus**

### **(Estrogenic Mechanism Study of Combination of Basil and Fennel Extract through Ovarian Histopathic and Uterus)**

YULIANITA<sup>1</sup>, E. MULYATI EFFENDI<sup>2</sup>, TRIASTINURMIATININGSIH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Pakuan

<sup>2</sup>Program Studi Biologi, Fakultas MIPA Universitas Pakuan

**Diterima 29 Januari 2019, Disetujui 20 April 2020**

**Abstrak:** Kombinasi ekstrak etanol 70 % herba kemangi 0,35g/200g BB dan buah adas 0,0725g/200g BB memiliki khasiat estrogenik karena sangat berpengaruh terhadap lama fase estrus, vaskularisasi dan bobot ovarium serta uterus. Tujuan dan target yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah menentukan mekanisme kerja kombinasi herba kemangi dan buah adas yang berkhasiat estrogenik. Parameter yang diamati adalah pemeriksaan histopatologi ovarium dan uterus. Hasil uji histopat pada ovarium dan uterus menunjukkan adanya pengaruh perlakuan terhadap perkembangan folikel pada ovarium dan penebalan dinding uterus. Kesimpulan dari kajian adalah mekanisme estrogenik kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas terjadi melalui mekanisme genomik, dimana senyawa fitoestrogen pada kedua tanaman melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen.

**Kata kunci:** Herba kemangi, buah adas, estrogenik, histopat, ovarium, uterus.

**Abstract:** Research on the Estrogenic Mechanism Study of the Combination of Basil Herb (*Ocimum americanum*) and Fennel Fruit (*Foeniculum vulgare*) against the background of research results which showed that the combination of 70% ethanol extract of basil herbs 0.35g / 200g BB and fennel fruit 0.0725g / 200g BB had efficacy estrogenic because it greatly affects the duration of the estrus phase, vascularization and weight of the ovaries and uterus. The aim and target to be achieved from this research is to know the working mechanism of the combination of estrogenic basil and fennel fruit herbs. The parameters observed were histopathological examination of the ovary and uterus. Histopathic test results in the ovary and uterus show the effect of treatment on the development of follicles in the ovary and uterine wall thickening. So it can be concluded that the mechanism of estrogenic combination of basil and fennel fruit extracts occurs through the mechanism of genomics, where phytoestrogen compounds in both plants pass through cell membranes and interact with receptors so that they can produce estrogen-like effects.

**Keywords:** Basil herb, fennel fruit, estrogenic, histopathic, ovarium, uterus.

---

\* Penulis korespondensi  
e-mail: yulianita.susilo@gmail.com

## PENDAHULUAN

SIKLUS reproduksi wanita terdiri dari tiga tahap, yaitu tahap *menarche*, menstruasi dan menopause. Tahap *menarche* adalah tahap pertama ketika seorang wanita dikatakan dewasa, ditandai dengan menstruasi pertama dan biasa terjadi pada usia 11-14 tahun, tahap *menarche* ini terjadi selama 1-2 tahun dimana tahap ovulasi belum teratur. Tahap kedua adalah tahap menstruasi, pada tahap ini wanita dikatakan subur dan dapat terjadi pembuahan, kehamilan serta kelahiran. Tahap ini berlangsung antara umur 11 – 50 tahun. Tahap terakhir adalah masa menopause, pada tahap ini wanita sudah tidak mengalami menstruasi dan dapat terjadi antara 40-55 tahun<sup>(1)</sup>.

Tahap reproduksi yang sering kali ditakuti wanita adalah tahap menopause. Pada tahap menopause cadangan sel telur dalam ovarium sudah tidak ada, akibatnya sintesis hormon estrogen oleh folikel-folikel juga tidak berlangsung. Kondisi ini dapat mengakibatkan beberapa efek samping yang akan dirasakan diantaranya penyakit jantung koroner, osteoporosis, kanker, alzheimer dan gangguan hubungan seksual<sup>(2)</sup>.

Penanganan yang dapat dilakukan untuk permasalahan di atas adalah dengan terapi sulih hormon atau *Hormone Replacement Therapy* (HRT) dengan menggunakan *ethinyl estradiol*. Hanya saja penggunaan *ethinyl estradiol* sering kali mengakibatkan permasalahan baru berupa efek samping obat seperti mual, muntah, perubahan bobot badan, nyeri payudara, perubahan pola haid dan lain-lain<sup>(2)</sup>. Dewasa ini pengobatan menggunakan HRT beralih pada penggunaan obat-obatan asal bahan alam. Ada beberapa tanaman yang secara farmakologi telah terbukti memiliki khasiat estrogenik, diantaranya kemangi (*Ocimum americanum*) dan Adas (*Foeniculum vulgare*).

Efek estrogenik dari kedua tanaman tersebut terjadi karena adanya senyawa fitoestrogen. Terdapat tiga jenis fitoestrogen utama, diantaranya isoflavon, lignan, dan coumestan. Isoflavon terdiri dari genistein, daidzein, dan biochalin A. Lignan terdiri dari enterodiol dan enterolactone. Coumestan terdiri dari coumesterol<sup>(3)</sup>. Fitoestrogen dalam tanaman Adas disebabkan senyawa trans-anetol yang tergolong suatu senyawa lignan<sup>(4)</sup>, sedangkan kemangi memiliki kandungan aktif anetol, boron dan stigmaterol yang dapat merangsang sekresi estrogen, senyawa arginin yang dapat mencegah kemandulan dan senyawa eugenol yang mampu membunuh jamur penyebab keputihan. Selain itu zat stigmaterol dalam kemangi dapat merangsang pematangan sel telur, tannin dan seng dapat mengurangi sekresi cairan vagina, triptofan

yang terkandung di dalam kemangi dapat menunda menopause serta kandungan senyawa boron juga berperan dalam pencegahan pengeroposan tulang<sup>(5)</sup>.

Hasil penelitian farmakologi terhadap buah adas menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol buah adas pada berbagai dosis menunjukkan adanya perbedaan yang nyata terhadap peningkatan kadar estrogen darah, terutama pada dosis 1,94 g/200g BB<sup>(6)</sup>. Hasil penelitian terhadap herba kemangi menunjukkan bahwa aktivitas ekstrak etanol 70% herba kemangi dosis 0,8 g/200g BB dapat meningkatkan aktivitas estrogenik tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina pre-menopause dan setara dengan kontrol positif etinil estradiol  $9 \times 10^{-3}$  mg/200gBB<sup>(7)</sup>.

Buah adas dan kemangi kemudian dikombinasikan untuk meningkatkan efek estrogenik. Hasil penelitiannya, menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol 70 % herba kemangi 0,35 g/ 200 g BB dan buah adas 0,0725 g/ 200g BB, merupakan dosis yang paling efektif dan berpengaruh sangat nyata serta lebih baik daripada kontrol positif dalam meningkatkan lama fase estrus, vaskularisasi ovarium & uterus, serta bobot ovarium dan uterus tikus<sup>(8)</sup>.

Berdasarkan penelitian kombinasi di atas, informasi mengenai mekanisme kerja estrogenik kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas belum diketahui secara pasti. Penelitian mengenai mekanisme kerja estrogenik dapat dilakukan dengan pendekatan histopatologi dari organ reproduksi yaitu ovarium dan uterus yang merupakan dua organ reproduksi yang terpengaruh langsung oleh aktifitas fitoestrogen.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Herba kemangi dan buah adas, tikus (*Rattus norvegicus*) betina galur *Sparque-Dawley* pre-menopause usia 8-9 bulan dengan bobot badan sekitar 200-250 g, Etanol 70% (Bratachem, Indonesia), Pereaksi Uji Fitokimia dan bahan-bahan lainnya.

**METODE. Ekstraksi Herba Kemangi dan Buah Adas.** Sebanyak 500 g serbuk herba kemangi dan atau buah adas diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan 5 L etanol 70 %. Maserat yang terkumpul dievaporasi dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 30–40° C untuk memperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental yang diperoleh dimasukkan ke dalam botol coklat untuk disimpan dalam lemari pendingin<sup>(8)</sup>.

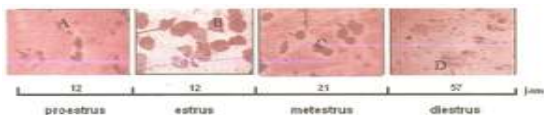
**Uji Fitokimia Ekstrak.** Uji fitokimia dilakukan secara kualitatif, adapun uji fitokimia yang akan dilakukan adalah: Uji Flavonoid, Uji Alkaloid, Uji Saponin, Uji Kuinon, Uji Steroid-Triterpenoid,

dan Uji Tanin<sup>(9)</sup>.

**Penentuan Mekanisme Estrogenik.** Penentuan mekanisme estrogenik dilakukan dengan pengujian histopat pada ovarium dan uterus tikus putih betina galur Sprague dawley pre-menopause dengan usia 8-9 bulan. Perlakuan terdiri dari kontrol positif (etinyl estradiol  $9 \times 10^{-3}$  g/200g BB dalam CMC-Na 0,5 %), kontrol negatif (CMC-Na 0,5 %), dan perlakuan uji (kombinasi ekstrak etanol 70 % herba kemangi 0,35 g/ 200 g BB dan buah adas 0,0725 g/ 200g BB<sup>(8)</sup>). Langkah kerja terdiri dari 3 tahap:

Tahap pertama, tikus putih diaklimatisasi selama 7 hari dan diamati siklus estrusnya melalui pemeriksaan preparat ulas vagina (*Vagina Smear*) dengan pewarnaan Giemsa, yang dilaksanakan 2 kali setiap 12 jam yaitu pagi dan malam untuk mengamati perubahan-perubahan yang terjadi pada epitel vagina. Periode estrus berlangsung kira-kira 12 jam dan estrus lebih sering terjadi pada malam hari daripada siang hari.

Pemeriksaan preparat ulas vagina untuk menentukan fase siklus reproduksi dilakukan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400x. Penentuan fase siklus reproduksi (Proestrus, estrus, metestrus dan diestrus) dilakukan dengan mengamati ciri khas yang terdapat pada siklus reproduksiseperti terlihat pada Gambar 1<sup>(10)</sup>.

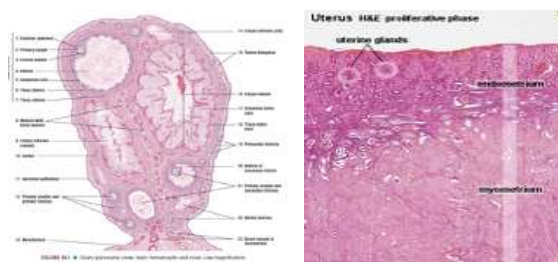


Gambar 1. Fase-fase pada siklus reproduksi tikus<sup>(10)</sup>

Tahap kedua, Pemberian perlakuan dilakukan pada saat tikus mencapai fase estrus, selama 7 hari berturut-turut. Pemeriksaan fase estrus dilakukan setiap hari, dua kali sehari, pagi dan sore hari selama masa perlakuan. Pada hari ke - 8 dilakukan dekapitasi hewan coba tersebut untuk menimbang bobot ovarium dan uterus, mengamati vaskularisasi uterus, mengisolasi dan mengawetkan ovarium dan uterus dengan larutan formalin 10%.

Tahap ketiga, Pembuatan preparat ovarium dan uterus. Jaringan dipotong dan diatur dalam *tissue cassettes*, didehidrasi secara otomatis dengan mesin dehidrasi, dikeringkan dengan mesin vakum, dan diblok dengan cairan parafin, selanjutnya blok tersebut dipotong 3 - 5  $\mu$ m dengan mesin mikrotom dan potongan tersebut dilekatkan pada kaca obyek. Setelah itu kaca obyek diwarnai secara manual dengan hematoxilin dan eosin. Pewarnaan tersebut akan memberikan keseimbangan warna biru dan merah dengan jelas pada jaringan, sehingga komponen sel

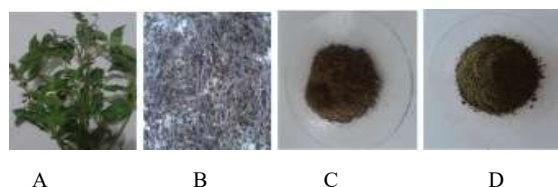
dapat diidentifikasi dengan jelas. Histopat kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop. Parameter pengamatan histopat ovarium adalah jumlah folikel primer, sekunder, tersier, *de graft* dan *corpus luteum*. Parameter pengamatan histopat uterus adalah ketebalan endometrium dan jumlah kelenjar uteri. Contoh penampang ovarium dan uterus dapat dilihat pada Gambar 2<sup>(10)</sup>.



Gambar 2. Penampang ovarium dan uterus<sup>(10)</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Hasil Ekstraksi. Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Kemangi.** Sebanyak 0,5 kg serbuk herba kemangi diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi, menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 menghasilkan 5 L ekstrak encer, kemudian ditambahkan maltodextrin lalu dikeringkan menggunakan vaccum dryer dan menghasilkan ekstrak kering + maltodekstrin sebanyak 413 g. Penambahan maltodekstrin sebelum pengeringan sebanyak 360 g sehingga berat murni ekstrak adalah 53 g. Rendemen herba kemangi yang didapatkan yaitu 10,6 %. Rendemen merupakan parameter standar mutu ekstrak serta penentuan efisiensi ekstraksi. Hasil herba kemangi, serbuk dan ekstrak kering herba kemangi dapat dilihat pada Gambar 3.

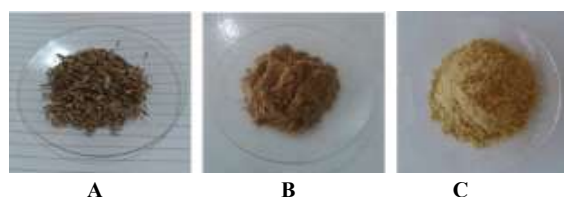


Gambar 3. A. Simplicia basah herba kemangi; B. Simplicia kering herba kemangi; C. Serbuk kering herba kemangi; D. Ekstrak kering herba kemangi .

**Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Adas.** Sebanyak 0,5 kg serbuk buah adas diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:10 menghasilkan



5 L ekstrak encer, kemudian ditambahkan maltodextrin lalu dikeringkan menggunakan *vaccum rotavapor* dan menghasilkan ekstrak kering + maltodextrin sebanyak 45,7 g. Penambahan maltodextrin sebelum pengeringan sebanyak 400 g sehingga berat murni ekstrak adalah 52,7 g. Rendemen buah adas yang didapatkan yaitu 10,54%. Rendemen merupakan parameter standar mutu ekstrak serta penentuan efisiensi ekstraksi. Hasil buah adas, serbuk dan ekstrak kering buah adas dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. A. Simplisia kering buah adas; B. Serbuk kering buah adas; C. Ekstrak kering buah adas.

**Hasil Uji Fitokimia.** Pengujian fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung pada simplisia dan ekstrak. Keseluruhan uji fitokimia pada simplisia dan ekstrak herba kemangi dan buah adas menunjukkan hasil positif pada semua parameter, yaitu alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, steroid dan triterpenoid. seperti terlihat pada Tabel 1.

oleh peningkatan produksi estrogen di dalam tubuh tikus. Fungsi utama estrogen adalah menimbulkan proliferasi sel dan pertumbuhan jaringan organ-organ kelamin serta jaringan lain yang berkaitan dengan reproduksi<sup>(12)</sup>. Senyawa aktif yang terdapat pada buah adas akan berikatan dengan reseptor estrogen yang ada pada vagina pada saat praestrus, sehingga akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel epitel vagina pada fase estrus, yang pada akhirnya menyebabkan kornifikasi sel epitel vagina<sup>(13)</sup>. Begitupun pada herba kemangi. Hal ini terlihat pada peningkatan lama fase estrus pada tikus yang diberikan kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas.

**Hasil Pengamatan Bobot serta Vaskularisasi Ovarium dan Uterus.** Hasil Pengamatan Bobot Ovarium dan Uterus. Hasil pengujian ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas terhadap peningkatan bobot ovarium dan uterus dilakukan setelah terjadinya estrus hingga estrus berikutnya. Pengujian ini dilakukan dengan cara menimbang ovarium dan uterus tikus. Bobot ovarium dan uterus dari perlakuan adalah  $1,3 \pm 0,07$  g, kontrol positif adalah  $1,08 \pm 0,15$  g sedangkan pada kontrol negatif adalah  $0,6 \pm 0$ . Hasil pengujian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas memberikan pengaruh terhadap peningkatan bobot ovarium dan uterus tikus.

Tabel 1. Hasil uji fitokimia pada simplisia dan ekstrak.

Senyawa Fitokimia	Herba Kemangi		Buah Adas	
	Simplisia	Ekstrak	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+	+	+
Saponin	+	+	+	+
Tanin	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+
Steroid	-	-	-	-
Triterpenoid	+	+	+	+

**Hasil Pengamatan Siklus Estrus.** Siklus estrus terdiri dari proestrus (12 jam), estrus (12 jam), metestrus (21 jam) dan diestrus (57 jam) yang keseluruhan berjumlah 4-5 hari<sup>(10,11)</sup>. Pengujian ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas terhadap lama fase estrus dilakukan setiap 12 jam sekali dengan mengamati sel-sel yang ditemukan dalam apusan vagina secara mikroskopik. Hasil pengujian menunjukkan bahwa lama fase estrus dari perlakuan adalah  $173,5 \pm 1,5$  jam, hasil ini berbeda nyata terhadap fase estrus kontrol positif dengan lama fase estrus  $147 \pm 2,24$  jam dan fase estrus kontrol negatif dengan lama fase estrus  $102,5 \pm 5,17$  jam.

Peningkatan lama fase estrus ini dipengaruhi

Tingginya bobot ovarium dan uterus tikus diduga karena senyawa estrogenik dalam herba kemangi dan buah adas yang mampu berikatan dengan reseptor estrogen pada ovarium. Ikatan estrogen dengan reseptor estrogen ini akan mengaktifasi sel dan menginduksi produksi dan proliferasi sel-sel ovarium sehingga menyebabkan penambahan jumlah dan perkembangan sel dalam ovarium yang akan meningkatkan masa ovarium. Penambahan bobot ovarium diperkirakan berasal dari penambahan sel-sel mesenkim dan sel-sel folikular ovarium disertai dengan peningkatan kadar cairan dalam ovarium, cairan ini berupa transudat dari serum dan mukopolisakarida yang disekresikan oleh sel-sel granulosa<sup>(13)</sup>. Selain itu pada tikus yang sedang

estrus terdapat akumulasi cairan di dalam lumen uterus yang akan meningkatkan berat basah organ<sup>(10)</sup>.

#### Hasil Pengamatan Vaskularisasi Uterus.

Pengamatan terhadap vaskularisasi organ reproduksi (ovarium dan uterus) tikus menggunakan metode skoring yang dapat dilihat dari perbedaan warna mukosa ovarium dan uterus (Gambar 5).



Gambar 5. Penampang ovarium dan uterus pada fase estrus tikus.

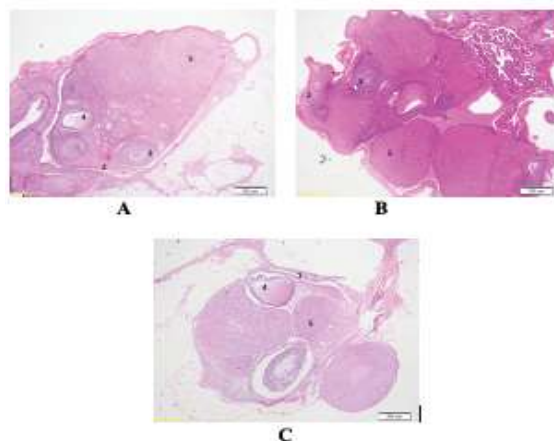
Pemberian kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas mempengaruhi warna pada mukosa uterus dan ovarium tikus. Data skor warna vaskularisasi ovarium dan uterus pada perlakuan adalah  $2,75 \pm 0,43$ ; kontrol positif  $2,25 \pm 0,43$  sedangkan skor untuk kontrol negatif  $1,0 \pm 0$ . Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas memberikan pengaruh terhadap vaskularisasi ovarium dan uterus tikus.

Vaskularisasi organ reproduksi ini disebabkan oleh aktifitas pembuluh darah yang berada didalamnya. Peningkatan aktifitas pembuluh darah ini disebabkan karena adanya pengaruh tidak langsung dari senyawa aktif yang diberikan kepada tikus. Senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas akan mempengaruhi secara tidak langsung dalam meningkatkan estrogen pada ovarium. Pada siklus ovarium terdapat dua fase yaitu fase folikular dan fase luteal. Fase proestrus dan estrus disebut fase folikular sedangkan fase metestrus dan diestrus disebut fase luteal. Pada fase folikular kadar estrogen yang tinggi menyebabkan vaskularisasi tinggi pada uterus. Estrogen juga menyebabkan uterus mengalami pembesaran dan menggelembung akibat akumulasi cairan<sup>(14)</sup>. Pada saat estrus terjadi peningkatan tekanan darah dalam kapiler yang menyelimuti organ reproduksi, terutama pada ovarium dan uterus serta terdapat pelebaran pembuluh darah yang mengakibatkan terjadinya penambahan bobot ovarium dan uterus<sup>(15)</sup>.

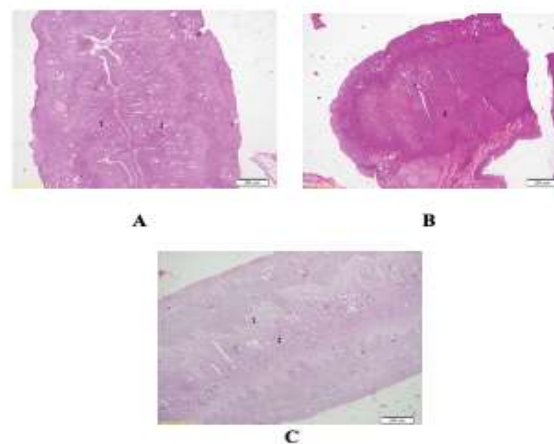
**Hasil Pengamatan Histopat Ovarium dan Uterus.** Pengamatan pada histopat organ ovarium terdiri dari pengamatan mikroskopik terhadap jumlah folikel primer, folikel sekunder, folikel tersier, folikel *De Graaf* dan *Corpus Luteum*. Sedangkan pengamatan histopat organ uterus dilihat dari ketebalan endometrium dan jumlah kelenjar uteri.

Hasil pengamatan histopat organ ovarium dapat dilihat pada Gambar 6 sedangkan pengamatan histopat uterus dapat dilihat pada Gambar 7. Hasil pengamatan histopat ovarium menunjukkan perlakuan kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas berpengaruh terhadap perkembangan folikel pada ovarium dibandingkan dengan kontrol positif dan negatifnya. Perkembangan Folikel di dalam ovarium pada perlakuan uji dan kontrol positif memiliki jumlah lebih banyak pada semua pengamatan yaitu pada jumlah folikel sekunder, folikel sekunder, folikel tersier, folikel *de graaf* dibandingkan dengan kontrol negatifnya (Tabel 2).

Perkembangan folikel ovarium dipengaruhi oleh hormon estrogen. Estrogen terutama dihasilkan



Gambar 6. Histopat ovarium pembesaran 40x; A. Kontrol positif, B. kontrol negatif, C. perlakuan uji. Keterangan: 1. Folikel Primer; 2. Folikel Sekunder; 3. Folikel Tersier; 4. Folikel De Graaf; 5. Corpus Luteum.



Gambar 7. Histopat Uterus pembesaran 40x; A. Kontrol Positif, B. Kontrol Negatif, C. Perlakuan Uji. Keterangan: 1. Ketebalan Endometrium; 2. Kelenjar Uteri



Tabel 2. Hasil pengamatan perkembangan folikel ovarium.

Perlakuan	Jumlah Sel Folikel				Jumlah <i>Corpus Luteum</i> (5)
	Primer (1)	Sekunder (2)	Tertier (3)	<i>De Graft</i> (4)	
Kontrol +	10	8	4	-	20
Kontrol -	8	8	-	-	7
Perlakuan Uji	30	16	13	1	20

Keterangan angka pada tabel digunakan untuk petunjuk pada gambar histopat

oleh sel-sel granulosa yang mengubah androgen yang dihasilkan oleh sel-sel teka interna menjadi estrogen. Pertumbuhan dan pemasakan folikel ovarium dan sekresi estrogen dikendalikan oleh hormon gonadotropin hipofisis yaitu FSH dan LH. Sekresi estrogen oleh ovarium memicu pelepasan LH untuk ovulasi pada masa estrus. LH merangsang pembentukan korpus luteum. Sedangkan estrogen mempengaruhi sekresi hormon gonadotropin hipofisis melalui efek umpan balik pada hipotalamus<sup>(16)</sup>.

Senyawa fitoestrogen pada kedua tanaman bekerja melalui mekanisme genomik, dimana senyawa fitoestrogen melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen. Perkembangan folikel ovarium yang tertekan membuktikan bahwa fitoestrogen berikatan dengan reseptor estrogen sehingga biosintesis estrogen alami tubuh menjadi tertekan. Fitoestrogen yang merupakan kompetitor untuk reseptor estrogen menyebabkan estrogen alami tidak dapat berikatan dengan reseptornya sehingga jumlah estrogen bebas meningkat. Hal ini menimbulkan *feedback* negatif terhadap regulasi hormon estrogen, sehingga produksi estrogen akan tertekan<sup>(16)</sup>.

Hasil pengamatan histopat uterus menunjukkan perlakuan kombinasi ekstrak etanol herba kemangi dan buah adas berpengaruh terhadap tebal endometrium dan jumlah kelenjar uteri dibandingkan dengan kontrol positif dan negatifnya. Pengamatan ketebalan endometrium pada perlakuan uji dan kontrol positif lebih besar dibandingkan dengan kontrol negatifnya begitu pula pada parameter jumlah kelenjar uteri (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil pengamatan ketebalan endometrium uterus dan kelenjar uteri.

Perlakuan	(1)	(2)
	Ketebalan Endometrium ( $\mu\text{m}$ )	Jumlah Kelenjar Uteri
Kontrol +	454,2	18
Kontrol -	172,6	0
Perlakuan Uji	389,2	18

Keterangan angka pada tabel digunakan untuk petunjuk pada gambar histopat

Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon. Bertambah tebalnya endometrium terjadi karena diasumsikan penambahan fitoestrogen dari kombinasi ekstrak herba kemangi dan buah adas. Fitoestrogen tersebut mempengaruhi konsentrasi estradiol yang berikatan dengan albumin maupun globulin dalam darah untuk ditransportasikan ke seluruh tubuh<sup>(17)</sup>. Fitoestrogen berikatan pada RE  $\alpha$  stoma yang kemudian akan mengaktifkan faktor parakrin untuk menginduksi mitosis sel-sel epitel. Faktor parakrin berupa *epidermal growth factor* (EGF) akan teraktivasi oleh ikatan reseptor tirosin kinase yang terdapat pada epitel. Mitosis yang terjadi pada setiap sel epitel kemudian akan menyebabkan epitel tersebut berproliferasi sampai batas optimum, dan dapat dilihat pada ketebalan epitel yang semakin meningkat<sup>(18)</sup>.

## SIMPULAN

Pemberian kombinasi ekstrak adas dan kemangi berpengaruh terhadap perkembangan folikel pada ovarium dan penebalan dinding uterus dengan mekanisme genomik, dimana senyawa fitoestrogen pada kedua tanaman melewati membran sel serta berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat menimbulkan efek seperti estrogen.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada LPPM Universitas Pakuan atas bantuan biaya penelitian Tahun Anggaran 2018-2019.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pudiastuti RD. Tiga Fase Penting pada Wanita (*menarche*, menstruasi dan menopause). Jakarta: PT Elex Media Komputindo; 2012.
2. Suparni IE dan Astutik RY. Menopause Masalah dan

- Penangannya. Yogyakarta: Deepublish; 2016.
3. Biben HA. Fitoestrogen: Khasiat terhadap Sistem reproduksi, non reproduksi dan keamanan penggunaannya disampaikan pada Seminar Ilmiah Nasional Estrogen sebagai Sumber Hormon Alami, Bandung 31 Maret 2012.
  4. European Medicines Agency Evaluation of Medicines [EMA] for Human Use. Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. London: European Medicine Agency; 2008.
  5. Pandey G and Madhuri S. Pharmacological activities of *Ocimum sanctum*: a review. International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research; 2010.5(1):61-6.
  6. Maheshwari H, Astuti P dan Effendi M. Kajian khasiat estrogenik ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum Vulgare* Mill.) pada tikus putih betina. Penelitian Fundamental, Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat IPB Bogor. 2009.
  7. Effendi EM, Maheshwari H dan Indra MLM. Uji aktivitas estrogenik ekstrak etanol 70% herba kemangi (*Ocimum americanum*. L.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina pre-menopause. Jurnal Fitofarmaka; 2011.1(1):1-6.
  8. Effendi EM, Maheshwari H dan Husna M. Potensi estrogenik kombinasi ekstrak etanol 70% herba kemangi (*Ocimum americanum*. L.) dan buah adas (*Foeniculum Vulgare* Mill.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina Pre-Menopause. Jurnal Ekologia ; 2015.15(2):21-32.
  9. Hanani E. Analisis Fitokimia. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2014
  10. Hafez. Atlas of Human Reproduction: By Scanning Electron Microscopy. USA: Mtp. Press; 2012.
  11. Syamsudin dan Darmono. Buku Ajar Farmakologi Eksperimental. Jakarta: UI Press; 2011.
  12. Mutschler E. Dinamika Obat Edisi ke-5. Penerjemah Mathilda dan Anna. Bandung: ITB Press; 1991.
  13. Setiawan M. Nutrisi kedelai pada obesitas dan dismetabolik sindrom. Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga. 2010;6(2):1-8.
  14. Dusza L, Ciersezco R, Skarzinski DJ, Nogowski L, Opalka M. et.al. Mechanism of phytoestrogen action in reproductive processes of mamals and bird. The Society for Biology of Reproduction. 2006;6(1): 151-73.
  15. Dellmann HD dan Brown EM. Buku Teks Histologi Veteriner II. Edisi 3. Alih bahasa : R. Hartono. Jakarta: UI Press; 1992.
  16. Mardiaty SM dan Sitasiwi AJ. Korelasi jumlah folikel ovarium dengan konsentrasi hormon estrogen mencit (*Mus musculus*) setelah konsumsi harian tepung kedelai selama 40 hari. Buletin Anatomi dan Fisiologi. 2008;16(2):54-9.
  17. Nurulita E, Prihatin J, Anam K, Octavia FARH. Perubahan kadar estradiol dan histologi mencit betina dengan induksi progesteron sintetik. Biosfera. 2107; 34(3):12-9.
  18. Nurlita E, Prihatin J. Kontrasepsi oral: jenis, fisiologi dan pengaruhnya pada Rahim. Jember: UPT Penerbit Universitas Jember; 2017.

## Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan *Lip Balm* Rambut Jagung (*Zea mays* L.) dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl)

### (Antioxidant Activity Test of Corn (*Zea mays* L.) Silk Lip Balm Preparations with DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl) Method)

HARTATI\*, FADLI HUSAIN, NANGSIH SULASTRI SLAMET, FIHRINA MOHAMAD,  
ZULFIAYU SAPIUN

Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Gorontalo  
Jalan Taman Pendidikan No. 36 Kel. Moodu, Kec. Kota Timur, Kota Gorontalo,  
Gorontalo, 96583, Indonesia.

Diterima 17 Februari 2020, Disetujui 24 Agustus 2020

**Abstrak:** Jagung sebagai komoditas utama di Provinsi Gorontalo menghasilkan limbah yang cukup banyak. Hal ini membuat pemerintah menawarkan peluang investasi dengan memanfaatkan limbah jagung, di antaranya rambut jagung. Studi pustaka menunjukkan bahwa rambut jagung memiliki aktivitas antioksidan yang cukup baik, sehingga dilakukan formulasi *lip balm* dengan memanfaatkan infusa rambut jagung sebagai bahan aktif. Penelitian kuantitatif dengan quasi eksperimen laboratorium dilakukan untuk mengetahui aktivitas antioksidan dari sediaan *lip balm* rambut jagung (*Zea mays* L.) yang diformulasi dengan menggunakan tiga konsentrasi infusa rambut jagung, yaitu Formula A (7,5%); Formula B (15%) dan Formula C (22,5%). Sediaan dibuat dengan mencampurkan fase air (infusa rambut jagung dan gliseril monostearat) dengan fase minyak (lanolin, beeswax, setil alkohol, paraffin cair dan minyak jagung) serta emulgator (span 60 dan tween 60). Hasil uji stabilitas organoleptik dan pH selama 4 minggu pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada perubahan, baik dari segi organoleptik maupun pH masing-masing sediaan. Aktivitas antioksidan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Visibel "SHIMADZU UV-1800" dan kuersetin (1000 µg/mL) sebagai pembanding. Hasil pengujian menunjukkan bahwa Formula B (15%) memberikan aktivitas yang lebih baik dalam meredam radikal DPPH dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 0,987 mg/mL, Formula C (22,5%) sebesar 1,857 mg/mL dan Formula A (7,5%) sebesar 2,909 mg/mL.

**Kata kunci:** antioksidan, rambut jagung, *lip balm*, DPPH.

**Abstract:** Corn as the main commodity of Gorontalo Province produces a lot of waste. This makes the government offer investment opportunities by utilizing corn waste, including corn silk. Literature studies show that corn silk has a good antioxidant activity, so the lip balm formulation was done by utilizing corn silk infusion as an active ingredient. Quantitative research with quasi laboratory experiments was done to determine antioxidant activity of corn (*Zea mays* L.) silk lip balm formulated using three concentrations of corn hair infusion, namely Formula A (7.5%); Formula B (15%) and Formula C (22.5%). Preparations was made by mixing water phase (corn hair infusion and glyceryl monostearate) with oil phase (lanolin, beeswax, cetyl alcohol, liquid paraffin and corn oil) and emulgator (span 60 and tween 60). The results of the organoleptic stability and pH evaluation during 4 weeks observation showed that there was no change, both in terms of organoleptic and pH of each preparation. Antioxidant activity was measured using "SHIMADZU UV-1800" UV-Visible Spectrophotometer and quercetin (1000 µg/mL) as comparison. The results showed that the Formula B (15%) gave a better activity in reducing DPPH radical with IC<sub>50</sub> value was 0.987 mg/mL, Formula C (22.5%) 1.857 mg/mL and Formula A (7.5%) 2.909 mg/mL.

**Keywords:** antioxidant, corn silk, lip balm, DPPH.

---

\*Penulis korespondensi

Email: hartati.apt24@gmail.com, adink\_909@yahoo.com

## PENDAHULUAN

ANTIOKSIDAN adalah suatu senyawa atau komponen kimia yang dalam kadar atau jumlah tertentu mampu menghambat atau memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi. Antioksidan dibutuhkan tubuh untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas<sup>(1)</sup>. Kemampuan antioksidan untuk menghambat reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif banyak dimanfaatkan dalam bidang kesehatan dan kecantikan, di antaranya untuk menjaga kesehatan kulit dan bibir.

Bibir menjadi salah satu bagian tubuh yang bisa membuat terlihat makin mempesona, cantik dan menawan. Apalagi, ketika bibir tersebut berwarna merah muda atau cerah alami, halus dan bebas dari berbagai masalah, misalnya bibir gelap, bibir kering atau bibir pecah-pecah. Salah satu cara untuk mendapatkan hal tersebut adalah melalui pemanfaatan produk yang mengandung antioksidan, di antaranya *lip balm*<sup>(2)</sup>. Di kalangan wanita, produk ini telah biasa digunakan dan merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari rutinitas kecantikan. Namun saat ini, *lip balm* juga sudah mulai digunakan oleh pria<sup>(3,4)</sup>.

Tubuh manusia tidak mempunyai cadangan antioksidan dalam jumlah berlebih, sehingga apabila terbentuk banyak radikal, maka tubuh membutuhkan antioksidan eksogen. Beberapa ekstrak tanaman, misalnya tanaman jagung (*Zea mays* L.) memiliki senyawa seperti fenolik, flavonoid yang efektif sebagai antioksidan<sup>(1,5)</sup>.

Berdasarkan data dari Dinas Pertanian Provinsi Gorontalo (2019), jagung merupakan komoditas utama yang membuat Provinsi Gorontalo terkenal sebagai pemasok jagung antar pulau ataupun ekspor ke luar negeri. Tingginya produksi jagung juga sebanding dengan limbah yang dihasilkan. Hal ini membuat pemerintah menawarkan peluang investasi dengan menggunakan limbah jagung, salah satunya adalah rambut jagung. Dalam beberapa penelitian, ekstrak rambut jagung mengandung senyawa fenolik dan flavonoid<sup>(6,7)</sup>.

Salah satu metode yang paling umum digunakan untuk menguji aktivitas antioksidan adalah dengan menggunakan radikal bebas 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH). Pengukuran antioksidan dengan metode DPPH adalah metode pengukuran antioksidan yang sederhana, cepat dan tidak membutuhkan banyak reagen seperti halnya metode lain<sup>(1)</sup>.

Pada penelitian ini, dilakukan formulasi infusa rambut jagung ke dalam bentuk sediaan *lip balm*. Hal

ini diharapkan dapat menjadi alternatif pemanfaatan limbah dalam bentuk sediaan yang berkhasiat antioksidan.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Beeswax, etanol p.a, gliseril monostearat, kuersetin, infusa rambut jagung, lanolin, metil paraben, paraffin liquid, pengaroma, serbuk DPPH, setil alkohol, span 60, tween 60, aqua destillata.

**Alat.** Alat-alat gelas (Pyrex), aluminium foil, batang pengaduk, *blender*, cawan porselin, *centrifuge*, gegep, gunting, *hotplate*, kertas perkamen, kertas pH universal, kertas saring, pot *lip balm*, saringan, sendok tanduk, spatula, *stir plate & stirer*, *stopwatch*, sudip, termometer, timbangan analitik, toples, spektrofotometer UV-Visibel "SHIMADZU UV-1800".

**METODE. Pembuatan Ekstrak Aqua Rambut Jagung.** Ekstraksi simplisia dilakukan secara infusa menggunakan pelarut aqua destillata. Infusa merupakan teknik ekstraksi dengan pelarut air pada suhu 90 °C selama 15 menit sambil sesekali diaduk<sup>(8)</sup>. Sebanyak 100 gram serbuk kasar rambut jagung ditimbang, kemudian diekstraksi dengan aqua destillata yang dipanaskan dalam beaker glass pada suhu 90 °C dijaga tetap dengan menggunakan *hotplate*. Sesekali diaduk, kemudian disaring hingga diperoleh 100 mL ekstrak aqua rambut jagung.

**Formulasi Sediaan Lip Balm.** Berdasarkan preformulasi, maka dihasilkan formula sediaan *lip balm* seperti pada Tabel 1. Tahap awal dalam pembuatan sediaan *lip balm* adalah dengan melebur masing-masing lanolin, beeswax, setil alkohol dan span 60 secara terpisah sesuai dengan suhu peleburan masing-masing bahan. Hasil peleburan lanolin kemudian dicampurkan dengan hasil leburan beeswax dan setil alkohol sambil diaduk hingga homogen. Kedalam campuran ditambahkan paraffin liquid dan *corn oil*, sehingga diperoleh fase minyak.

Metil paraben dilarutkan dengan aqua destillata, kemudian ditambahkan ekstrak aqua rambut jagung dan diaduk hingga homogen. Ditambahkan gliseril monostearat dan dihomogenkan, hingga diperoleh fase air. Fase air dicampurkan dengan fase minyak sambil terus dihomogenkan menggunakan stirer, pada suhu 45 °C. Ke dalam campuran kemudian ditambahkan hasil leburan span 60 dan tween 60, dihomogenkan hingga diperoleh hasil campuran yang solid. Hasil campuran kemudian dituangkan ke dalam pot kecil wadah *lip balm* dan dibiarkan hingga dingin serta memadat pada suhu ruang.

Tabel 1. Formula sediaan *lip balm* (tiap 10 gram sediaan).

Komponen	Bahan	Konsentrasi (%)		
		Formula A	Formula B	Formula C
Fase minyak				
<i>Emollient</i>	Paraffin liquid	25	25	25
Lemak	Lanolin	5	5	5
Lilin	<i>Beeswax</i>	13	13	13
Emulgator	Setil alkohol	3	3	3
Pengaroma	<i>Corn oil</i>	0,7	0,7	0,7
Surfaktan				
Emulgator	Tween 60	0,068	0,068	0,068
Emulgator	Span 60	9,932	9,932	9,932
Fase air				
Bahan aktif	Ekstrak aqua rambut jagung	7,5	15	22,5
Emulgator	Gliseril monostearat	9	9	9
Pengawet	Metil paraben	0,3	0,3	0,3
Pelarut	Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100

**Evaluasi Kestabilan Organoleptik dan PH Sediaan.** Sediaan *lip balm* dievaluasi kestabilannya pada suhu penyimpanan 25-30 °C selama 4 minggu observasi melalui uji organoleptik dan uji pH. Selain itu, juga dilakukan uji iritasi dengan metode *open patch test*.

Pengamatan pada uji organoleptik dilakukan terhadap warna, aroma dan tekstur sediaan. Warna sediaan diamati secara visual, sedangkan aroma sediaan dievaluasi secara *olfactory*. Tekstur sediaan diamati secara visual dan perabaan. Masing-masing sediaan ditetapkan pH nya dengan cara membandingkan warna yang dihasilkan pada kertas pH universal yang telah dicelupkan dalam sejumlah sediaan yang diencerkan dengan aqua destillata, dengan yang tertera pada indikator pH.

**Uji Iritasi.** Sebelum memakai suatu kosmetika, terlebih dahulu dilakukan uji iritasi dengan cara mengoleskan kosmetika pada lipatan siku atau belakang telinga dan dibiarkan selama 24 jam. Pada penelitian ini, uji iritasi dilakukan pada belakang telinga dari 10 orang subyek.

**Uji Aktivitas Antioksidan.** Pengukuran dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 515 nm dan pembanding kuersetin. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak ditemukan pada buah dan sayur yang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat<sup>(9)</sup>. Aktivitas antioksidan dari sediaan diukur berdasarkan nilai  $IC_{50}$ . Nilai  $IC_{50}$  merupakan konsentrasi efektif ekstrak yang dibutuhkan untuk meredam 50% dari total DPPH yang dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku yang diplot antara konsentrasi

larutan sampel terhadap persen penghambatannya, sehingga diperoleh persamaan  $y = bx \pm a$ , dimana nilai 'y' menunjukkan daya hambat 50%, 'b' menunjukkan nilai slope dan 'a' menunjukkan nilai intercept dari persamaan kurva baku. Semakin kecil nilai  $IC_{50}$ , maka semakin kuat kemampuan antioksidan yang dimiliki oleh sampel<sup>(10)</sup>.

Larutan DPPH dibuat dengan cara menimbang serbuk DPPH sebanyak 0,0157 gram dan dilarutkan dengan etanol p.a hingga 100 mL, sehingga diperoleh konsentrasi larutan DPPH 0.4 mM. Sejumlah 1 mL larutan DPPH 0.4 mM dimasukkan ke dalam labu takar 5 mL dan dicukupkan volumenya dengan etanol p.a sampai batas. Diukur serapannya pada panjang gelombang 480-580 nm, sehingga diperoleh panjang gelombang maksimal larutan blanko 515 nm.

Masing-masing sampel (formula 7,5%, 15% dan 22,5%) ditimbang sebanyak 0,5 gram dan dilarutkan dengan etanol p.a 20 mL, distirer dan selanjutnya larutan sampel disentrifuge pada kecepatan 10000 rpm selama 10 menit. Supernatan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan dicukupkan volumenya sampai batas, hingga diperoleh konsentrasi sampel 20 mg/mL. Untuk pembanding, digunakan sampel kuersetin (1000 µg/mL). Masing-masing larutan selanjutnya dibuat seri konsentrasi dengan memipet masing-masing sampel 0,25 mL; 0,5 mL; 0,75mL; 1 mL dan 1,25mL, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 5 mL. Selanjutnya, ditambahkan 1 mL larutan DPPH ke dalam masing-masing sampel dan dicukupkan volumenya hingga 5 mL, sehingga diperoleh konsentrasi 500 µg/mL, 1000 µg/mL, 1500 µg/mL, 2000 µg/mL dan 2500 µg/mL (setara

dengan 0,5 mg/mL; 1 mg/mL; 1,5 mg/mL; 2,0 mg/mL dan 2,5mg/mL). Masing-masing larutan sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 515 nm. Untuk larutan pembanding kuersetin dibuat seri kadar 2 µg/mL, 4 µg/mL, 6 µg/mL, 8 µg/mL dan 10 µg/mL, selanjutnya diberi perlakuan dengan cara yang sama dengan larutan uji.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Uji Organoleptik.** Masing-masing sediaan diamati sekali dalam seminggu selama 4 minggu untuk melihat perubahan yang mungkin terjadi, baik dari segi warna, aroma, maupun tekstur sediaan sejak sediaan dibuat. Hasil uji organoleptik disajikan dalam Tabel 2, sedangkan penampakan sediaan ditunjukkan

melalui Gambar 1.

Hasil pengamatan uji stabilitas menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan pada formula Formula A, Formula B maupun Formula C selama 4 minggu pengamatan, baik dari segi warna, aroma maupun tekstur sediaan yang semipadat menyerupai balsam.

Berdasarkan pengamatan terhadap aroma dan tekstur sediaan, tidak terdapat perbedaan antar masing-masing formula. Akan tetapi, dari segi warna terdapat perbedaan antara Formula A dengan Formula B dan C. Formula A menunjukkan warna krem muda, sedangkan Formula B dan C menunjukkan warna putih kehijauan. Hal ini dikarenakan semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang digunakan, maka semakin tinggi pula pigmen warna kehijauan yang dapat terlihat pada sediaan.

Tabel 2. Hasil pengamatan organoleptik.

Pengamatan Minggu ke-	Aspek yang diamati	Konsentrasi (%)		
		7.5	15	22.5
0	Warna	Krem muda	Putih kehijauan	Putih kehijauan
	Aroma	Khas	Khas	Khas
	Tekstur	Semipadat	Semipadat	Semipadat
1	Warna	Krem muda	Putih kehijauan	Putih kehijauan
	Aroma	Khas	Khas	Khas
	Tekstur	Semipadat	Semipadat	Semipadat
2	Warna	Krem muda	Putih kehijauan	Putih kehijauan
	Aroma	Khas	Khas	Khas
	Tekstur	Semipadat	Semipadat	Semipadat
3	Warna	Krem muda	Putih kehijauan	Putih kehijauan
	Aroma	Khas	Khas	Khas
	Tekstur	Semipadat	Semipadat	Semipadat
4	Warna	Krem muda	Putih kehijauan	Putih kehijauan
	Aroma	Khas	Khas	Khas
	Tekstur	Semipadat	Semipadat	Semipadat



Gambar 1. Sediaan lip balm rambut jagung (*Zea mays* L.).

**Uji pH.** Uji pH dilakukan untuk mengetahui apakah pH sediaan telah sesuai dengan pH kulit. Hasil dari uji pH selama rentang waktu pengamatan disajikan pada Tabel 3. Hasil uji pH menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan pada pH sediaan sejak dibuat hingga 4 minggu penyimpanan. Selain itu, pH sediaan sebagaimana terlihat pada Gambar 2 telah sesuai dengan pH kulit, yaitu berkisar antara 4,5–6,5<sup>(11,12)</sup>.

Tabel 3. Hasil uji pH.

Pengamatan Minggu Ke-	pH sediaan		
	7,5%	15%	22,5%
0	5	5	5
1	5	5	5
2	5	5	5
3	5	5	5
4	5	5	5



Gambar 2. pH sediaan.

**Uji Iritasi.** Pada uji iritasi, reaksi ditandai positif jika terdapat kemerahan dan gatal-gatal pada kulit yang diberi perlakuan. Selain itu, kulit juga dapat menjadi lebih kasar<sup>(13)</sup>. Hasil pengujian terhadap 10 orang subyek/responden, tidak menunjukkan adanya reaksi iritasi seperti yang terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil observasi uji iritasi.

**Uji Aktivitas Antioksidan.** Uji aktivitas antioksidan secara kuantitatif dilakukan dengan menggunakan metode DPPH. DPPH merupakan radikal bebas yang stabil pada suhu kamar dan sering digunakan untuk menilai aktivitas antioksidan beberapa senyawa dan ekstrak bahan alam<sup>(14)</sup>. Persen inhibisi dan nilai IC<sub>50</sub> dari masing-masing sampel serta pembanding dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa ketiga sampel memiliki aktivitas antioksidan dengan kategori sangat kuat<sup>(15)</sup>. Sampel dengan konsentrasi 7,5% diketahui dapat menghambat hingga 50% DPPH pada jumlah 2,909 mg/mL, 0,987 mg/mL sampel dengan konsentrasi 15% dan 1,857 mg/mL pada sampel dengan konsentrasi 22,5%. Ini berarti bahwa dari ketiga konsentrasi, yang menunjukkan aktivitas antioksidan tertinggi adalah sediaan *lip balm* dengan konsentrasi ekstrak aqua rambut jagung 15%.

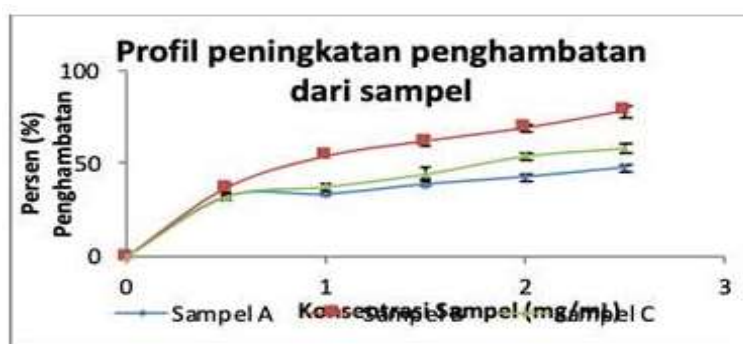
Peningkatan kemampuan daya hambat konsentrasi 15% jika dibandingkan dengan konsentrasi 7,5% menunjukkan adanya peningkatan jumlah kandungan kimia yang memiliki aktivitas antioksidan pada rambut jagung, misalnya kandungan fenol dan flavonoidnya. Akan tetapi, terjadi penurunan daya hambat dari konsentrasi 22,5% jika dibandingkan dengan konsentrasi 15%. Penyebab terjadinya hal ini diduga terdapat peningkatan kandungan zat pengotor berupa komponen lain misalnya garam, mineral, lemak atau nutrien lainnya dalam ekstrak rambut jagung yang dapat menghambat kinerja antioksidan yang sebanding dengan peningkatan konsentrasi sampel<sup>(14,16)</sup>.

Hasil pengukuran IC<sub>50</sub> sampel kemudian dibandingkan dengan kuersetin. Kuersetin pada konsentrasi 1,72 µg/mL sudah mampu menghambat hingga 50% DPPH, jauh lebih kuat jika dibandingkan dengan aktivitas antioksidan dari sampel. Kuersetin yang digunakan sebagai pembanding merupakan senyawa murni yang tidak diformulasikan, sehingga sangat wajar jika memiliki aktivitas antioksidan yang jauh lebih kuat jika dibandingkan dengan sediaan sampel yang diformulasikan dalam bentuk sediaan *lip balm*.

Profil peningkatan persen penghambatan seiring dengan peningkatan konsentrasi larutan sampel dalam meredam radikal DPPH disajikan dalam Gambar 4. Jika ditinjau dari profil aktivitas antioksidannya, sampel 15% yang memiliki IC<sub>50</sub> tertinggi, dari konsentrasi rendah (0,5 mg/mL) hingga konsentrasi tinggi (2,5 mg/mL), mampu menghambat radikal DPPH berkisar 36% hingga 78%, sehingga sangat berpotensi untuk dikembangkan dalam berbagai bentuk produk kosmetik berkhasiat antioksidan.

Tabel 4. Persen inhibisi dan nilai  $IC_{50}$ .

Sampel	% Inhibisi pada setiap konsentrasi (mg/mL)					$IC_{50}$ (mg/mL)
	0,5	1,0	1,5	2,0	2,8	
Konsentrasi 7,5%	31,86±1,06	33,25±0,86	38,48±1,12	42,41±1,71	47,38±1,34	2,909
Konsentrasi 15%	36,84±1,41	53,92±0,00	62,09±0,14	69,19±0,28	78,34±1,02	0,987
Konsentrasi 22,5%	31,86±0,14	37,34±0,142	44,28±0,14	53,76±0,86	58,17±0,28	1,857
Kuersetin (pemanding)						1,72 ( $\mu$ g/mL)



Gambar 4. Profil peningkatan persen penghambatan sampel A (7,5%), sampel B (15%) dan sampel C (22,5%).

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak aqua rambut jagung dapat menjadi alternatif pemanfaatan limbah menjadi sediaan *lip balm* yang berkhasiat antioksidan. Formula dengan aktivitas antioksidan terbaik adalah Formula B (15%) dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 0,987 mg/mL.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Kementerian Kesehatan melalui Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan atas dana penelitian yang telah diberikan melalui program Penelitian skem Calon Dosen di Poltekkes Kemenkes Gorontalo.

## DAFTAR PUSTAKA

- Sayuti K, Yenrina R. Antioksidan alami dan sintetik. Padang: Andalas University Press; 2015. 10–7, 79–76 p.
- Rohmitriasih. Ingin bibir makin cantik & cerah alami, coba perawatan ini yuk! [Internet]. Vemale.com. 2017 [cited 2019 Jan 16]. Available from: <https://www.vemale.com/cantik/110126-ingin-bibir-makin-cantik-cerah-alami-coba-perawatan-ini-yuk.html>
- Cahaya KD. Pria pakai *lip balm*, apakah perlu? [Internet]. KOMPAS.com. 2017 [cited 2019 Jan 16]. Available from: [lifestyle.kompas.com/read/2017/12/13/193021520/pria-pakai-lip-balm-apakah-perlu](http://lifestyle.kompas.com/read/2017/12/13/193021520/pria-pakai-lip-balm-apakah-perlu).
- Fatimah. Hal yang tidak anda ketahui tentang *lip balm* [Internet]. Serambinews.com. 2018 [cited 2019 Jan 16]. Available from: [aceh.tribunnews.com/2018/12/06/5-hal-yang-tidak-anda-ketahui-tentang-lip-balm](http://aceh.tribunnews.com/2018/12/06/5-hal-yang-tidak-anda-ketahui-tentang-lip-balm).
- Inggrid M, Santoso H. Ekstraksi antioksidan dan senyawa aktif dari buah kiwi (*Actinidia deliciosa*). Lemb Penelit dan Pengabd Kpd Masy. 2014;III(3):43.
- Kusriani H, Marliani L, Apriliani E. Aktivitas antioksidan dan tabir surya dari tongkol dan rambut jagung (*Zea mays* L.). 2017;4.
- Solihah MA, Rosli WWI, Nurhanan AR. Phytochemicals screening and total phenolic content of Malaysian *Zea mays* hair extracts. Int Food Res J. 2012;19(4):1533–8.
- Isnawati AP, Retnaningsih A. Perbandingan teknik ekstraksi maserasi dengan infusa pada pengujian aktivitas daya hambat daun sirih hijau (*Piper betle* L.) Terhadap *Escherichia coli*. J Farm Malahayati. 2018;1(1):19–24.
- Widyasari EM, Sriyani ME, Daruwati I, Halimah I, Nuraeni W. Karakteristik fisiko-kimia senyawa bertanda  $^{99m}Tc$ -Kuersetin. J Sains dan Teknol Nukl Indones. 2019;20(1):9–18.
- Aminah A, Maryam S, Baits M, Kalsum U. Perbandinga aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) berdasarkan tempat tumbuh dengan metode perendaman DPPH. J Fitofarmaka Indones. 2016;3(1):146–50.
- Tranggono R, Latifah. Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2007.
- Yulyuswarni. Formulasi ekstrak kulit buah naga merah



- (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai pewarna alami dalam sediaan lipstik. *J Anal Kesehat.* 2018;7(1):673–9.
13. Untari EK, Robiyanto R. Uji fisikokimia dan uji iritasi sabun antiseptik kulit daun *Aloe vera* (L.) Burm. f. *J Jamu Indones.* 2018;3(2):55–61.
  14. Solikhah R., Purwantoyo E, Rudyatmi E. Aktivitas antioksidan dan kadar klorofi kultivar singkong di Daerah Wonosobo. *Life Sci.* 2019;8(1):86–95.
  15. Tristantini D, Ismawati A, Pradana BT, Gabriel J. Pengujian aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH pada daun tanjung (*Mimusops elengi* L). *Univ Indones.* 2016;2.
  16. Wikanta T, Januar HI, Nursid M. Uji aktivitas antioksidan, toksisitas, dan sitotoksitas ekstrak alga merah *Rhodomenia palmata*. *J Penelit Perikan Indones.* 2017;11(4):41.

## **Pengembangan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi yang Sederhana untuk Analisis Kurkumin dalam Plasma Manusia *In-Vitro***

### **(Development of Simple High Performance Liquid Chromatography for Analysis of Curcumin in Human Plasma *In-Vitro*)**

NOVI YANTIH\*, ENDAH GIYAH WAHYUNINGSIH, DENI RAHMAT, YUNAHARA FARIDA

Faculty of Pharmacy, University of Pancasila  
Jl. Srengseng Sawah Jagakarsa, Pasar Minggu, South Jakarta 12640.

Diterima 21 Februari 2019, Disetujui 22 Oktober 2020

**Abstrak:** Kurkumin memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antitumor, meningkatkan apoptosis, dan antiangiogenesis. Untuk mempelajari farmakokinetika kurkumin, diperlukan metode analisis kadar kurkumin dalam plasma. Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang sederhana untuk analisis kurkumin dalam plasma manusia secara *in-vitro*. Sistem KCKT menggunakan teknik isokratik pada fase terbalik kolom C18 (kolom Reliant® RP-18e (4,6x250mm; 5 µm)) dan fase gerak asetonitril-asam asetat-akuabides (60:1:39) pada laju alir 1,0 mL/menit. Irbesartan digunakan sebagai standar internal. Detektor dilakukan pada panjang gelombang 428 nm untuk kurkumin dan 270 nm untuk irbesartan. Uji linearitas menunjukkan hasil linear dengan koefisien korelasi (r) sebesar 0,9970. Nilai LLOQ adalah 0,0196 µg/mL dengan nilai diferensiasi 10,48-18,09%. Akurasi dan presisi metode ini memenuhi persyaratan dengan nilai diferensiasi dan standar deviasi relatif masing-masing antara -5,51-3,04% dan 1,04-1,86%. *Recovery* metode ini adalah 94,74-103,12%. Metode ini memberikan selektivitas yang baik untuk analisis kurkumin dalam plasma manusia. Metode KCKT yang dikembangkan sederhana dan valid untuk analisis kurkumin dalam plasma manusia.

**Kata kunci:** kurkumin, irbesartan, KCKT, plasma manusia.

**Abstract:** Curcumin has antioxidant, antiinflammatory, antitumor, apoptotic-inducing, and antiangiogenesis effects. In order to study the pharmacokinetics of curcumin, a method for analysis of curcumin in plasma levels is required. The aim of this study was developing of a simple High Performance Liquid Chromatography (HPLC) for analysis curcumin in human plasma *in-vitro*. The HPLC system was using isocratic technique in column reversed phase of C18 (Reliant® RP-18e column (4.6x250 mm; 5 µm)) and mobile phase of acetonitrile-acetic acid-aquabidest (60:1:39) at flow rate of 1.0 mL/min. Irbesartan was used as an internal standard. Detector was performed at a wavelength of 428 nm for curcumin and 270 nm for irbesartan. Linearity test shown linear results with a correlation coefficient (r) of 0.9970. LLOQ value was 0.0196 µg/mL with a differentiation value of 10.48-18.09%. The accuracy and precision of this method met requirement with a differentiation value and relative standard deviation of between -5.51-3.04 % and 1.04-1.86 %, respectively. Recovery of this method was 94.74-103.12%. This method provides good selectivity for the analysis curcumin in human plasma. The developed of HPLC was a simple and valid method for analysis curcumin in human plasma.

**Keywords:** curcumin, irbesartan, HPLC, human plasma.

---

\*Penulis korespondensi

Email: yantih.novi@univpancasila.ac.id

## PENDAHULUAN

RIMPANG kunyit (*Curcuma longa* L.) mengandung senyawa fenol berupa kurkuminoid yang terdiri dari kurkumin ( $\pm 77\%$ ), demetoksikurkumin ( $\pm 17\%$ ), dan bisdemetoksikurkumin ( $\pm 3\%$ ). Kurkumin adalah senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas terapeutik yang dihasilkan rimpang kunyit<sup>(1)</sup>. Kurkumin dilaporkan memiliki bioavailabilitas yang kurang baik. Kadar serum dan jaringan kurkumin yang lebih rendah dilihat dari adsorpsi, distribusi dan metabolisme cepat serta eliminasi adalah faktor utama yang membatasi bioavailabilitas kurkumin<sup>(2)</sup>.

Strategi utama yang sedang dieksplorasi dalam upaya meningkatkan bioavailabilitas kurkumin adalah modulasi rute dan media kurkumin, pemblokiran jalur metabolisme dan modifikasi struktural. Namun, strategi baru termasuk nanopartikel, liposom dan kompleks fosfolipid menawarkan hasil yang signifikan dan dapat dieksplorasi lebih lanjut dalam upaya meningkatkan bioavailabilitas, nilai obat dan aplikasi<sup>(3)</sup>. Dalam rangka studi bioavailabilitas kurkumin diperlukan metode analisis. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan suatu teknis analisis obat yang ideal untuk analisis beragam obat dalam sediaan dan cairan biologis karena selektif, sederhana dan kepekaannya tinggi<sup>(4)</sup>.

Analisis dapat dilakukan apabila metode yang digunakan telah divalidasi. Validasi perlu dilakukan agar hasil analisis yang diperoleh terpercaya, cermat, handal dan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. Suatu metode analisis harus divalidasi untuk melakukan verifikasi bahwa parameter-parameter kerjanya cukup mampu untuk mengatasi masalah analisis<sup>(5)</sup>. Validasi metode menurut *United States Pharmacopoeia* (USP) digunakan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduksibel, dan sesuai pada kisaran kadar analit yang akan dianalisis<sup>(5)</sup>. Metode analisis tersebut harus mengacu pada *European Medicine Agency* (EMA)<sup>(6)</sup> dan *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>(7)</sup>.

Analisis kurkumin dalam plasma manusia secara KCKT dengan fase gerak asetonitril-metanol-akuabides-asam asetat (33:20:46:1) menggunakan baku internal etinil estradiol, irbesartan dan kalium losartan dengan laju alir 1,0 mL/menit didapatkan hasil LLOQ sebesar 20,60 ng/mL pada rentang konsentrasi 20,60-4120,00 ng/mL dalam waktu lebih dari 10 menit<sup>(8)</sup>. Penelitian analisis kurkuminoid dengan KCKT dengan fase gerak asetonitril-asam asetat-akuabides (50:1:49) diperoleh waktu retensi 14,01 menit pada laju alir 1,3 mL/menit<sup>(9)</sup>. Berdasarkan hal tersebut, metode perlu ditingkatkan efisiensinya agar dapat diperoleh waktu retensi yang lebih singkat

(kurang dari 10 menit). Analisis kurkumin dalam plasma dengan fase gerak asetonitril-aquabidest (8:2) dalam suasana asam asetat 1% pada laju alir 1,0 mL/menit dan deteksi pada 425 nm menggunakan dimetilkurkumin sebagai baku internal menghasilkan sensitivitas yang masih lebih besar dari 100 ng/mL<sup>(10)</sup>. Nilai sensitivitas metode harus lebih kecil dari 1/20 kali  $C_{max}$  kurkumin<sup>(6)</sup>. Kurkumin memberikan  $C_{max}$  sebesar  $410,2 \pm 70,4$  ng/mL<sup>(11)</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan metode KCKT yang sederhana untuk analisis kurkumin dalam plasma manusia secara efektif dan efisien. Metode analisis yang telah ada masih perlu ditingkatkan efektivitas dan efisiensinya. Efektivitas metode ditingkatkan dengan menurunkan batas deteksi terendahnya, sedangkan efisiensi metode ditingkatkan dengan memperpendek *running time*. Penelitian dilakukan secara *in-vitro* untuk memvalidasi metode dengan *spike placebo method*<sup>(6,7)</sup>.

Kondisi KCKT yang digunakan adalah fase terbalik yaitu fase gerak bersifat polar dan fase diam bersifat non polar. Penyiapan sampel plasma dilakukan dengan larutan pengendap protein menggunakan metanol. Detektor yang digunakan adalah UV-Vis karena terdapat gugus kromofor pada struktur kimia kurkumin sehingga dapat dideteksi oleh detektor tersebut. Baku dalam yang digunakan adalah irbesartan. Irbesartan dipilih karena memberikan respon dan tidak mengganggu pada waktu retensi kurkumin<sup>(6,7)</sup>.

Baku dalam bertujuan untuk mengurangi kesalahan selama proses analisis, khususnya kesalahan pada saat melakukan ekstraksi obat dari plasma dan kesalahan dalam volume suntikan, yang akan mempengaruhi luas puncak yang dihasilkan. Penyimpangan kecil selama proses analisis dapat berdampak besar bagi kesalahan hasil analisis, sehingga penambahan baku dalam dapat membantu mengurangi penyimpangan-penyimpangan tersebut<sup>(6,7)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu baku pembanding kurkuminoid (Merck, Darmstadt, Germany), irbesartan (Sun Pharma, Gujarat, India), asetonitril untuk KCKT (Mallinckrodt, Philipsburg, USA), metanol untuk KCKT (Mallinckrodt, Philipsburg, USA), asam asetat untuk analisis, akuabides (Ikapharmindo Putramas Pharmaceutical Laboratories, Jakarta, Indonesia), plasma manusia (PMI).

**Alat.** Peralatan yang digunakan yaitu Kromatograf Cair Kinerja Tinggi LC 20 AD (Shimadzu, Kyoto, Jepang) dengan Detektor Visibel (Shimadzu SPD-

20A(DETA), Kyoto, Jepang), vortex mixer (Bionex, Daejeon-Si, Korea), timbangan digital (Denver, New York, Amerika), sentrifus (Gemmy Industrial, Taipei, Taiwan), lemari pendingin -40 °C (Meiling, Hefei City), sonikator (Soltec), penyaring fase gerak dilengkapi vakum (Welch, Skokie, USA), mikropipet (Trefflab, Degersheim, Jerman), erlenmeyer, *beaker glass*, pipet volume (Iwaki, Shizouka, Jepang), filter millipore (0,2 µm dan 0,45 µm), tabung Effendrof, dan pH meter (Hanna Instrument, Woonsocket, USA).

**METODE. Pembuatan Larutan Baku Kurkumin.** Ditimbang saksama lebih kurang 10 mg kurkumin dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, dilarutkan dengan metanol pH 4. Kemudian ditambahkan metanol pH 4 sampai batas labu ukur lalu larutan dikocok hingga homogen, didapat konsentrasi 1000 µg/mL. Sejumlah 1,0 mL larutan tersebut dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan metanol pH 4 sampai dipindahkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan metanol pH 4 hingga tanda sehingga diperoleh konsentrasi 100 µg/mL. Sejumlah 400 µL larutan tersebut ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan metanol pH 4 sampai tanda sehingga diperoleh konsentrasi 4 µg/mL.

**Pembuatan Larutan Irbesartan.** Ditimbang saksama lebih kurang 10 mg irbesartan dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, dilarutkan dengan metanol pH 4. Kemudian ditambahkan metanol pH 4 sampai batas labu tentukur dan didapat konsentrasi 1000 µg/mL. Sejumlah 1,0 mL larutan tersebut dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan metanol pH 4 sampai tanda sehingga diperoleh konsentrasi 10 µg/mL.

**Penyiapan Sampel.** Sebanyak 200 µL plasma yang mengandung kurkumin dengan konsentrasi tertentu dimasukkan ke dalam tabung sentrifus. Selanjutnya, ditambahkan 40 µL baku dalam (10 µg/mL) dan dikocok menggunakan vortex selama 30 detik. Lalu dilakukan penambahan pengendap protein yaitu metanol sebanyak 600 µL dan dikocok dengan vortex kembali selama 1 menit dilanjutkan dengan sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3500 rpm. Setelah itu, lapisan organik diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Sebanyak 20 µL aliquot disuntikkan ke dalam KCKT dengan kondisi analisis.

**Optimasi Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.** Penentuan panjang gelombang deteksi dengan cara, sebanyak 40, 100 dan 160 µL larutan baku kurkumin 100 µg/mL diencerkan dengan metanol pH 4 dalam labu tentukur 10 mL sampai tanda sehingga diperoleh konsentrasi 0,4; 1,0 dan 1,6 µg/mL. Larutan selanjutnya diukur pada panjang gelombang 300-

500 nm. Spektrum serapan dibuat dan ditentukan panjang gelombang serapan maksimumnya. Panjang gelombang serapan maksimum dijadikan panjang gelombang deteksi pada detektor kromatograf.

Pemilihan komposisi fase gerak, komposisi fase gerak yang dioptimasi adalah: metanol-asam asetat glasial 2% (90:10) dan asetonitril-asam asetat-aquabidest (60:1:39).

Pemilihan laju alir dengan cara, larutan sampel yang telah disaring dengan kertas penyaring berpori dan disonikasi, selanjutnya disuntikkan ke dalam alat KCKT sebanyak 20 µL aliquot menggunakan fase gerak terpilih. Laju alir yang digunakan adalah 0,8 mL/menit kemudian divariasikan menjadi 1,0 mL/menit dan 1,2 mL/menit.

Uji kesesuaian sistem dilakukan untuk mengetahui apakah alat, metode, dan kondisi optimum yang telah ditetapkan dapat membentuk satu sistem analisis tunggal. Sejumlah 20 µL larutan baku kurkumin dan baku dalam. Kemudian dicatat waktu retensi (tR), dihitung faktor ikutan (Tf), jumlah lempeng teoritis (N), HETP, dan presisi pada enam kali penyuntikan<sup>(12)</sup>.

**Validasi Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Linearitas.** Larutan plasma blangko, *zero* sampel dan 7 seri konsentrasi *spike* analit sebagai larutan uji (0,0020; 0,0250; 0,0500; 0,1000; 0,1500; 0,2500; 0,5000 µg/mL) dipreparasi sesuai dengan cara penyiapan sampel. Sebanyak 20,0 µL aliquot masing-masing larutan tersebut disuntikkan ke alat KCKT dengan kondisi analisis terpilih Setelah itu regresi perbandingan luas puncak (y) terhadap konsentrasi analit dalam plasma (x) dengan persamaan ( $y = a + bx$ ) dari masing-masing konsentrasi dianalisis dan disiapkan kurva kalibrasinya.

**Batas Kuantitasi Terendah (Lower Limit Of Quantification).** Berdasarkan penelitian yang dilakukan,<sup>(8)</sup> kurkumin memberikan Cmax sebesar  $410,2 \pm 70,4$  ng/mL. Selanjutnya, larutan kurkumin dalam plasma dibuat dengan konsentrasi seperdua puluh dari nilai Cmax literatur tersebut. Sebanyak 20,0 µL aliquot disuntikkan ke kromatograf, dari data pengukuran kemudian dihitung nilai % differensiasi (% diff) dan koefisien variasinya (KV). Batas kuantitasi terendah/*Lower Limit Of Quantification* (LLOQ) adalah kondisi terendah yang menunjukkan akurasi (nilai % diff) tidak lebih dari 20%, serta presisi (koefisien variasi) tidak lebih dari 20%<sup>(6,7)</sup>.

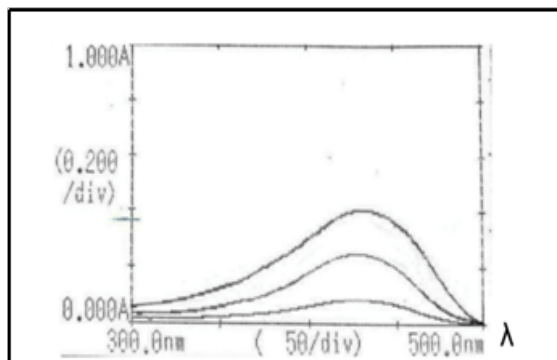
**Uji Akurasi, Presisi dan Perolehan Kembali.** Larutan uji dengan konsentrasi *spike* analit konsentrasi rendah, sedang, dan tinggi dipreparasi sesuai cara penyiapan sampel. Penetapan presisi, akurasi dan perolehan kembali sebanyak 20,0 µL aliquot disuntikkan ke alat KCKT dengan kondisi analisis terpilih. Prosedur tersebut diulang sebanyak lima kali

untuk masing-masing konsentrasi. Presisi dihitung sebagai nilai SBR dari masing-masing konsentrasi. Akurasi dihitung sebagai nilai % kesalahan dan dihitung nilai perolehan kembali<sup>(6,7)</sup>.

**Uji Selektivitas.** Plasma yang mengandung kurkumin pada konsentrasi LLOQ disiapkan menggunakan enam plasma dari sumber yang berbeda. Selanjutnya dilakukan seperti pada cara penyiapan sampel. Sebanyak 20,0  $\mu$ L disuntikkan ke alat KCKT dengan kondisi analisis terpilih. Ada atau tidaknya gangguan (interferensi) ekstrak plasma di sekitar waktu retensi kurkumin dan baku dalam diamati, kemudian dihitung nilai presisi (koefisien variasi) dan akurasinya (% diff)<sup>(6,7)</sup>.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Penentuan Panjang Gelombang Deteksi.** Penetapan panjang gelombang dilakukan pada 3 konsentrasi yaitu 0,4; 1,0; 1,6  $\mu$ g/mL. Pengaruh konsentrasi dengan serapan maksimum berbanding lurus sesuai Hukum Lambert Beer<sup>(12)</sup>. Pada kondisi pengukuran yang sama peningkatan konsentrasi berbanding lurus dengan serapan maksimum<sup>(12)</sup>, terbukti dengan profil panjang gelombang serapan maksimum dapat dilihat pada Gambar 1.

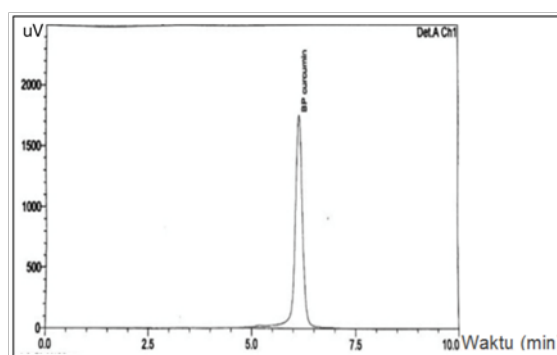


Gambar 1. Panjang gelombang serapan maksimum larutan kurkumin 0,4; 1,0 dan 1,6  $\mu$ g/mL.

Hasil yang didapatkan yaitu serapan maksimum pada panjang gelombang 428 nm dengan mengacu panjang gelombang teoritis 430 nm<sup>(1)</sup>, panjang gelombang hasil pengukuran tidak lebih dari  $\pm 2$  nm terhadap panjang gelombang teoritis<sup>(12)</sup>. Panjang gelombang deteksi untuk baku dalam yaitu irbesartan pada panjang gelombang 270 nm<sup>(13)</sup>. Dilakukan gradien panjang gelombang pada menit ke-5 untuk menganalisis kurkumin secara optimal agar diperoleh

nilai LLOQ yang sekecil mungkin. Nilai LLOQ yang kecil menunjukkan semakin sensitifnya suatu metode analisis.

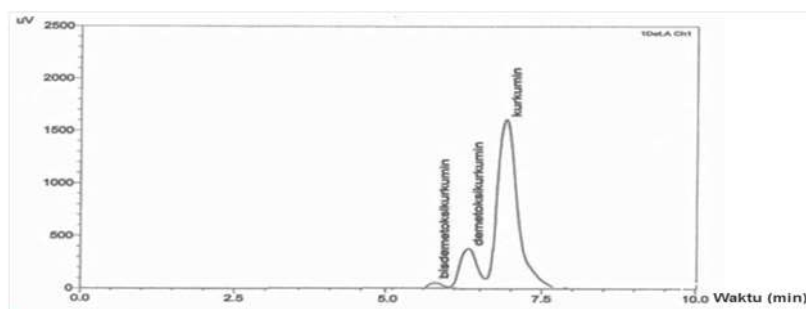
**Optimasi Kondisi KCKT. Pemilihan Komposisi Fase Gerak.** Senyawa kurkuminoid yang terdiri atas bisdemetoksikurkumin, demetoksikurkumin dan kurkumin. Pada komposisi fase gerak metanol-asam asetat glasial 2% (90:10) didapatkan satu puncak pada waktu retensi sekitar  $\pm 6$  menit dengan beberapa laju alir, yaitu 0,8; 1,0; dan 1,2 mL/menit (Gambar 2). Hasil kromatogram menunjukkan bahwa kondisi kromatograf belum dapat memisahkan senyawa kurkuminoid karena tingkat kepolaran dari fase gerak sehingga dilakukan variasi komposisi fase gerak.



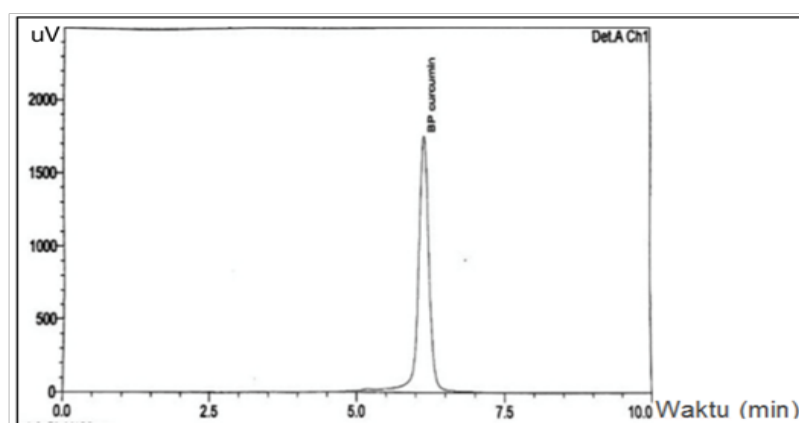
Gambar 2. Kromatogram larutan kurkumin dengan fase gerak methanol-asam asetat glasial 2% (90:10).

Pada penggunaan fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabidest (60:1:39) pH 4,01 dengan laju alir 0,8; 1,0; 1,2 mL/menit terdapat tiga puncak turunan senyawa kurkuminoid yaitu bisdemetoksikurkumin, demetoksikurkumin dan kurkumin (Gambar 3). Perubahan variasi konsentrasi fase gerak menjadi asetonitril-asam asetat-aquabidest (60:1:39) karena senyawa kurkumin yang bersifat non polar maka perbandingan asetonitril yang bersifat semi polar ditingkatkan dan air yang bersifat polar diturunkan..

Hasil ini menunjukkan bahwa dalam waktu sepuluh menit telah dapat dipisahkan ke-3 kurkuminoid. Pada penggunaan fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabides (50:1:49) dengan laju alir 1,0 mL/menit, tiga puncak senyawa kurkuminoid yang muncul yaitu bisdemetoksikurkumin, demetoksikurkumin dan kurkumin dalam waktu 16 menit<sup>(7)</sup>. Kromatogram hasil verifikasi metode dengan fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabides (50:1:49) dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 3. Kromatogram BP kurkumin dengan fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabides (60:1:39) dengan laju alir 1,0 mL/menit.



Gambar 4. Kromatogram BP kurkumin dengan fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabides (50:1:49) dengan laju alir 1,0 mL/menit.

Pada penggunaan fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabides (60:1:39) efisiensi kolom meningkat yang ditunjukkan dengan nilai jumlah pelat teoritis yang meningkat (*Number of theoretical plate/N*) dan *High Equivalence Theoretical Plate* (HETP)

yang menurun<sup>(12)</sup>. *Tailing factor* (Tf) dari puncak juga menjadi lebih baik dengan resolusi (R) yang masih memadai (>1,5)<sup>(12)</sup>. Hasil-hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Waktu retensi, resolusi, faktor ikutan, efisiensi kolom dan jumlah lempeng terhadap perubahan komposisi fase gerak.

Fase gerak	Waktu retensi (menit)	Resolusi	<i>Tailing factor</i>	HETP	N
Metanol-asam asetat glasial 2% (90:10)	6,805	0,000	0,943	0,1215	2058,13
Asetonitril-asam asetat-aquabides (50:1:49)	14,525	2,158	1,251	0,1666	1500,27
Asetonitril-asam asetat-aquabides (60:1:39)	6,975	1,652	1,143	0,1085	2304,64

**Pemilihan Laju Alir.** Pada pemilihan komposisi fase gerak yang terpilih asetonitril-asam asetat-aquabides (60:1:39), laju alir yang digunakan semula adalah 1,0 mL/menit lalu divariasikan menjadi 0,8 mL/

menit dan 1,2 mL/menit. Laju alir yang terpilih adalah 1,0 mL/menit karena memberikan nilai R, Tf, N dan HETP yang baik<sup>(12)</sup>. Hasil dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Waktu retensi, resolusi, faktor ikutan, efisiensi kolom dan jumlah lempeng terhadap perubahan laju alir.

Laju alir (mL/menit)	Waktu retensi kurkumin (menit)	Waktu retensi irbesartan (menit)	Resolusi	Tailing factor	HETP	N
0,8	9,194	4,768	10,81	1,142	0,090	2760,151
1,0	6,956	3,672	4,49	1,117	0,158	1579,948
1,2	5,504	2,800	16,60	1,213	0,253	989,192

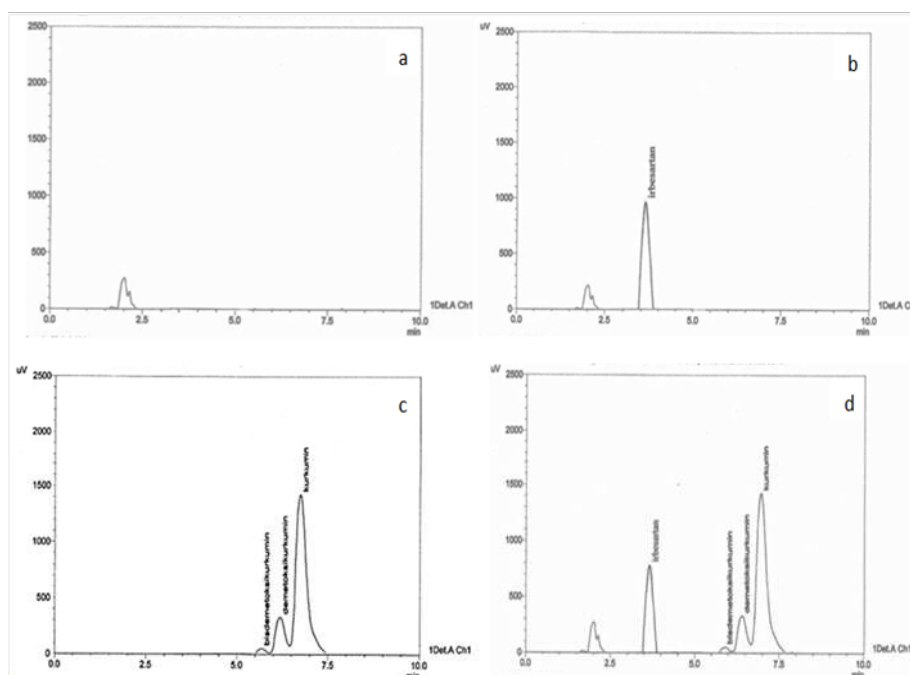
**Pemilihan Baku Dalam.** Penggunaan irbesartan sebagai baku dalam dapat diterima karena memberikan respon pada daerah panjang gelombang yang berbeda dengan kurkumin dan tidak mengganggu waktu retensi kurkumin sehingga selektivitas metode meningkat. Namun, kelemahan baku dalam irbesartan adalah instrumen yang digunakan harus mempunyai kemampuan deteksi pada dua panjang gelombang, karena perbedaan panjang gelombang deteksi irbesartan di daerah UV (270 nm), sedangkan analit di daerah cahaya tampak (Gambar 5).

Dari pemilihan panjang gelombang, fase gerak dan laju alir diperoleh kondisi yang menghasilkan kromatogram baik. Kromatogram tersebut berarti apabila resolusi  $\geq 1,5$  menandakan bahwa pemisahan lebih bagus sehingga tidak *overlap*, *tailing factor* apabila  $< 1,2$  berarti puncak nya lebih bagus yaitu simetris, jika  $N > 1500$  berarti efisiensi kolomnya lebih bagus sehingga waktu retensi lebih cepat<sup>(12)</sup>.

Berdasarkan hasil tersebut untuk percobaan selanjutnya digunakan kondisi KCKT seperti pada Tabel 3.

**Preparasi Sampel.** Preparasi sampel yang dilakukan pada penelitian menggunakan metanol sebagai pengendap protein. Metanol merupakan pelarut organik dimana akan menurunkan solubilitas protein sehingga protein akan mengendap, sedangkan peneliti sebelumnya mengendapkan protein dengan cara ekstraksi dan pengeringan selama beberapa menit.

Pembuatan larutan baku pembandingan dalam suasana asam dikarenakan kurkumin dapat terdegradasi pada kondisi pH netral hingga basa karena proton akan dipindahkan dari grup fenolik, sehingga menyebabkan struktur kurkumin mengalami destruksi. Hasil kromatogram menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh matriks plasma dalam analisis kurkumin, karena waktu retensi dari matriks plasma tidak mengganggu waktu retensi analit Gambar 5.



Gambar 5. Kromatogram hasil optimasi (a) plasma blanko, (b) plasma blanko dan baku internal, (c) plasma blanko dan baku pembandingan, (d) plasma blanko, baku internal, dan baku pembandingan.

Tabel 3. Kondisi optimum yang terpilih.

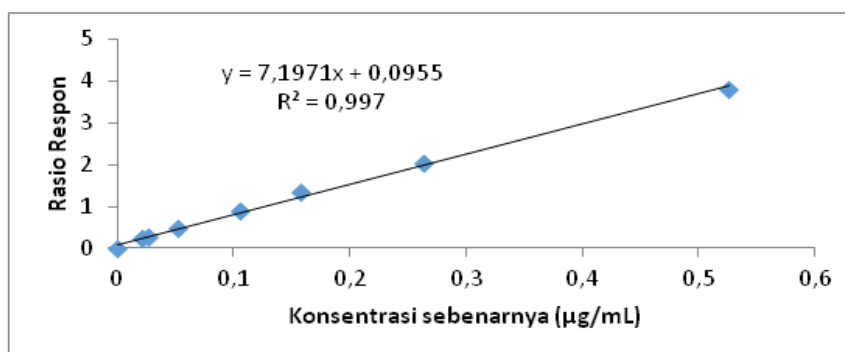
Parameter KCKT	Kondisi KCKT terpilih
Volume injeksi	20 $\mu$ L
Fase diam	Kolom Reliant® RP-18e (4,6x250mm; 5 $\mu$ m)
Fase gerak	asetonitril-asam asetat-aquabides (60:1:39)
Laju alir	1,0 mL/menit
Detektor	UV panjang gelombang 270 nm dengan gradien panjang gelombang menjadi 428 nm pada menit ke-5

**Uji Kesesuaian Sitem.** Pada metode ini dilakukan 6 kali penyuntikan campuran kurkumin dan irbesartan. Kondisi yang digunakan yaitu sistem KCKT fase diam C18, fase gerak asetonitril-asam asetat-aquabidest (60:1:39), dan laju alir 1,0 mL/menit. Hasil dari penyuntikan sebanyak 6 kali memberikan simpangan baku rata-rata (SBR) untuk luas puncak dan waktu retensi yang kurang dari 2,0% baik untuk analit maupun baku internal<sup>(12)</sup>. Nilai resolusi diatas 1,5 menunjukkan hasil pemisahan yang baik. Hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa kondisi dari KCKT untuk menganalisis kurkumin sudah membentuk suatu kesatuan sistem yang efektif untuk dapat

memberikan hasil yang baik.

**Hasil Validasi Metode Bioanalisis. Hasil Uji Linearitas.** Uji linearitas menggambarkan hubungan antara respon detektor dengan konsentrasi analit yang diketahui di dalam matriks plasma, dalam penelitian ini kurkumin sebagai analit dan irbesartan sebagai baku dalam agar diperoleh hasil yang lebih presisi.

Dari Gambar 6, dapat dilihat persamaan garis regresi  $y = 7,1971X + 0,0955$  dan koefisien determinasi ( $R^2$ ) 0,9970. Nilai  $R^2$  yang mendekati satu menunjukkan adanya hubungan linear antara respon instrumen dengan konsentrasi di dalam matriks plasma<sup>(6,7,12)</sup>.



Gambar 6. Hubungan antara konsentrasi sebenarnya dengan rasio respon.

**Hasil Batas Kuantitasi Terendah / Lower Limit Of Quantification (LLOQ).** Dalam penelitian ini, untuk mendapatkan nilai LLOQ dalam plasma diuji dengan 2 konsentrasi yaitu konsentrasi 0,0210 dan 0,0526  $\mu$ g/mL. Konsentrasi terukur ( $\mu$ g/mL) Berdasarkan hubungan konsentrasi sebenarnya (x) dengan rasio respon (y) diperoleh persamaan garis regresi,  $y = 7,1971x + 0,0955$ . Perhitungan konsentrasi terukur dari persamaan regresi. Konsentrasi yang dipilih adalah konsentrasi yang memberikan nilai persen kesalahan  $\pm 20\%$ <sup>(10)</sup>. Dari hasil perhitungan diperoleh konsentrasi LLOQ sebesar 0,0196  $\mu$ g/mL atau 19,6 ng/mL, dengan nilai akurasi berkisar 10,48-18,09%. Nilai LLOQ metode lebih kecil dari 1/20 Cmax kurkumin, sehingga metode dapat diaplikasikan

untuk studi bioanalisis<sup>(6)</sup>.

**Hasil Uji Akurasi dan Presisi.** Kesalahan sistemik menghasilkan pengukuran lebih besar atau lebih kecil dari sebenarnya sehingga menghasilkan akurasi dengan nilai persen kesalahan minus atau tidak yang masih dapat diterima sesuai syarat akurasi yaitu nilai persen kesalahan  $\pm 15\%$ , dan presisi dengan nilai SBR  $\pm 15\%$ <sup>(10,11)</sup>, yaitu berturut-turut -5,51-3,04% dan 1,04-1,86%<sup>(6,7)</sup>.

**Uji Perolehan Kembali.** Nilai perolehan kembali pada konsentrasi uji rendah, sedang, dan tinggi berkisar antara 94,74-103,12% dengan nilai presisi berturut-turut yaitu 1,86; 1,27; dan 1,04%. Pada bioanalisis perolehan kembali (% Recovery) tidak disyaratkan 100 % tetapi nilai perolehan kembali harus



memiliki presisi yang memenuhi syarat<sup>(6,7)</sup>.

**Uji Selektivitas.** Pada uji selektivitas digunakan plasma dari enam sumber yang berbeda pada konsentrasi LLOQ. Terdapat 12 perlakuan yang sama dari 6 sumber plasma yang berbeda. Presisi metode dilihat dari nilai SBR dari seluruh perlakuan. Hasil penelitian sebesar 8,38% dengan syarat presisi yaitu nilai SBR  $\pm 20\%$ . Semua plasma yang berasal dari sumber berbeda menunjukkan persen kesalahan  $<15\%$  dengan syarat presisi yaitu nilai persen kesalahan  $\pm 20\%$ <sup>(10,11)</sup>. Uji selektivitas memenuhi syarat secara presisi dan akurasi metode<sup>(6,7)</sup>.

### SIMPULAN

Metode KCKT menggunakan Kolom C18 dengan panjang kolom 250 mm X 4,6  $\mu\text{m}$  ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$  dan fase gerak asetonitril- asam asetat-akuabides (60:1:39) dengan laju alir 1,0 mL/menit menggunakan irbesartan sebagai baku dalam dengan detektor pada panjang gelombang 428 nm untuk kurkumin dan 270 nm untuk irbesartan adalah metode yang simpel untuk penetapan kadar kurkumin dalam plasma manusia. Metode yang dikembangkan telah memenuhi validitas untuk parameter analitik linearitas, akurasi, presisi, perolehan kembali, dan selektivitas dengan batas kuantitasi terendah sebesar 19,6 ng/mL. .

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Kemenristek-BRIN atas hibah dana penelitian melalui skim penelitian *World Class Research*.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Aggarwal BB. Curcumin-biological and medicinal properties dalam turmeric the genus curcuma. USA : CRC Press; 2007.
2. Sharma RA, Steward WP, Gescher AJ. Pharmacokinetics pharmacokinetics pharmacodynamics of curcumin. In The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease 2007:453-470. SpringerSpringer, Boston, MA.
3. Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanoformulations a future nanomedicine for cancer. Drug Discov Today; 2012.
4. Parwa B. Analisis farmasi metode modern. Surabaya: Airlangga University Press; 1991.
5. United States Pharmacopeial Convention. The united states pharmacopeial 32. The National Formulary 27. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2009.
6. Committee For Medicinal Product For Human Use. Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. London; 2011.
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry on bioanalytical method validation, U.S. Department of Health and Human Services. May 2018. Diambil dari <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070107.pdf> Diakses pada 24 November 2018.
8. Adawiyah L. Validasi metode analisis kurkumin dalam plasma *in vitro* secara kromatografi cair kinerja tinggi (skripsi), Depok: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia; 2011.
9. Cahyono B, Muhammad D, Leenawaty L. Pengaruh proses pengeringan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) terhadap kandungan dan komposisi kurkuminoid. 2011.
10. Duhania CE. Optimasi dan validasi metode penetapan kadar kurkumin dalam plasma manusia (*in vitro*) secara kromatografi cair kinerja tinggi (tesis). Yogyakarta: Univeristas Gadjah Mada, 2012.
11. Ghalandarlaki N, Alizadeh AM, Ashkani-Esfahani S. Nanotechnology applied curcumin for different disease therapy. Biomed Research International; 2014. 1-23.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope indonesia. Edisi V. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan; 2014.
13. Widjaja M. Validasi metode penetapan kadar kurkumin dalam sediaan cair obat herbal terstandar merk kiranti® secara kromatografi cair kinerja tinggi fase terbalik (skripsi), Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma; 2011.

# Formulasi Krim Minyak Biji Bunga Matahari (*Helianthus annuus* L.) dengan Variasi Konsentrasi Setil Alkohol sebagai Anti Jerawat

## (Formulation of Sunflower Seeds Oil Cream (*Helianthus annuus* L.) with Variation of Cetyl Alcohol Concentration as Anti Acne)

LUSIANA ARIANI\*, NUR MIFTAHURROHMAH, KARTININGSIH, MEILISA ANG

Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta Selatan

Diterima 21 Februari 2020, Disetujui 26 Oktober 2020

**Abstrak:** Jerawat adalah kondisi radang yang disebabkan oleh bakteri *Propionibacterium acnes*. Biji bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) dengan terpenoid dan asam linoleat dapat mencegah dan menghilangkan jerawat. Dalam penelitian sebelumnya, minyak biji bunga matahari memiliki nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) adalah  $\geq 1,5\%$  dan Diameter Daya Hambat (DDH) adalah 15,27 mm untuk bakteri *P. acnes* yang diklasifikasikan sebagai antibakteri kuat. Penelitian ini mengembangkan formula krim (F1-F4) menggunakan setil alkohol dengan konsentrasi 8, 10, 12% dan blanko. Krim diformulasikan dengan memanaskan fase air dan fase minyak pada suhu 70°C, kemudian dicampur untuk membentuk krim. Hasil formula krim dievaluasi yaitu organoleptik, homogenitas, tipe krim, viskositas dan sifat alir, kemampuan menyebar, ukuran partikel, sentrifugasi, dan pH. Hasil organoleptik menunjukkan bahwa krim berwarna putih, tidak berbau, tekstur lembut dan homogen, tipe krim adalah minyak dalam air (M/A). Uji viskositas formula F1-F3 adalah 490,29; 3886,29; 22510,67 cP dan F4 adalah 111,04 cP dengan sifat aliran plastis tiksotropik. Formula F1-F4 memiliki kemampuan menyebar yaitu 8,9; 5,4; 4,4; 7,3 cm<sup>2</sup>, ukuran partikel adalah 137,78; 133,33; 151,11; 94,44  $\mu$ m, tidak ada fase pemisahan selama sentrifugasi dan pH formula F1-F3 adalah 6,3 dan F4 adalah 5,93. Dapat disimpulkan bahwa evaluasi mutu fisik dan kimia sediaan krim minyak biji bunga matahari sesuai dengan persyaratan.

**Kata kunci:** Minyak biji bunga matahari, krim, setil alkohol, jerawat, *Helianthus annuus* L

**Abstract:** Acne is an inflammatory condition that was caused by *Propionibacterium acnes*. Sunflower seeds (*Helianthus annuus* L.) with terpenoids and linoleic acid could prevent and treat acne. In the previous study, sunflower seed oil had a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) value for *P. acnes* bacteria  $\geq 1.5\%$  with a Diameter Inhibitory Zone 15.27 mm which was classified as a strong antibacterial agent. This study was intended to develop cream formula (F1-F4) using variations of cetyl alcohol concentrations of 8, 10, 12% and blanko respectively. The creams were formulated by heating the water phase and the oil phase separately at 70°C, then stirred to form the cream. The prepared formulations were evaluated for organoleptic, homogeneity, type of cream, viscosity and rheology, spread ability, globule size, centrifugation, and pH. The organoleptic results showed that the cream was white, odorless, soft in texture and homogeneous with the type of oil in water (O/W) cream. The viscosity test showed that the viscosity of F1-F3 formulas were 490.29; 3886.29; 22510.67 cP and F4 of 111.04 cP with plastic thixotropic flow properties. Formula F1-F4 had a spread ability of 8.9; 5.4; 4.4; 7.3 cm<sup>2</sup>, the globule sizes were 137.78; 133.33; 151.11; 94.44  $\mu$ m, did not show phase separation during centrifugation and the pH of the F1-F3 formula were 6.3 and F4 was 5.93. It may be concluded that the evaluation of the physical and chemical quality of sunflower seed oil cream are within the acceptable standard.

**Keywords:** Sun flower seed oil, cream, cetyl alcohol, acne, *Helianthus annuus* L.

---

\*Penulis korespondensi  
e-mail: lusiana.ariani@univpancasila.ac.id

## PENDAHULUAN

JERAWAT atau *acne* merupakan penyakit peradangan yang terjadi akibat penyumbatan pada pilosebacea yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pastul dan bopeng (*scar*) pada daerah wajah, leher, lengan atas, dada, dan punggung. Peradangan dipicu oleh bakteri *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*. Faktor-faktor penyebab *acne* yaitu genetik, trauma dan infeksi, hormon, makanan, obat-obatan, kosmetik, jenis kulit, pekerjaan, psikis, dan iklim<sup>(1,2)</sup>. Jika jerawat tidak segera diobati maka menyebabkan peradangan semakin parah, timbul bekas jerawat yang dapat mengganggu penampilan dan menurunkan rasa percaya diri. Produk-produk kosmetik untuk menangani masalah jerawat sudah banyak dijual seperti antibiotik benzoil peroksida, asam azelat, dan retinoid<sup>(3)</sup>. Namun, obat-obat ini memiliki efek samping dalam penggunaannya sebagai *anti-acne* antara lain resistensi antibiotik, iritasi, kerusakan organ, dan imunohipersensitivitas. Hal inilah yang melatarbelakangi penelitian ini untuk mencari alternatif pengobatan yang berasal dari bahan alam yang memiliki efek samping minimal.

Salah satu tanaman yang secara empiris dan berdasarkan data ilmiah memiliki khasiat anti jerawat adalah bunga matahari (*Helianthus annuus* L.)<sup>(4)</sup>. Biji bunga matahari mengandung terpenoid dan asam linoleat yang dapat membantu dalam mencegah dan menghilangkan jerawat. Terpenoid bekerja dengan merusak membran sel bakteri *P. acnes* sehingga mencegah pertumbuhannya<sup>(5)</sup>. Asam linoleat bekerja sebagai antiinflamasi, sehingga dapat mengatasi peradangan yang diakibatkan oleh jerawat<sup>(6)</sup>. Kandungan tersebut dapat diperoleh dalam bentuk minyak dengan cara pengepresan dingin (*cold press*) pada biji bunga matahari<sup>(7,8)</sup>.

Berdasarkan penelitian sebelumnya minyak biji bunga matahari memiliki nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) terhadap bakteri *P. acnes* adalah sebesar  $\geq 1,5\%$  dan nilai Diameter Daya Hambat sebesar 15,27 mm dimana pada nilai tersebut tergolong dalam klasifikasi antibakteri yang kuat<sup>(9)</sup>. Penggunaan minyak biji bunga matahari sebagai *anti-acne* dengan cara mengaplikasikannya secara langsung pada muka, penggunaan ini dinilai kurang nyaman, tidak praktis, dan tidak stabil, sehingga untuk meningkatkan kenyamanan dan kepraktisannya dibuat dalam bentuk sediaan krim. Bentuk sediaan ini lebih mudah digunakan dan penyebarannya di kulit juga mudah. Sediaan krim yang dibuat merupakan tipe M/A karena penggunaan sediaan krim tipe tersebut memberikan rasa nyaman di kulit dan

tidak memberikan kesan berminyak (*greasy*). Pada penelitian ini akan dikembangkan 4 formula sediaan krim dengan variasi konsentrasi emulgator, yaitu setil alkohol dengan konsentrasi 8, 10 dan 12%. Dalam sediaan krim, emulgator merupakan agen penting yang berperan dalam kestabilan sediaan krim baik secara fisika maupun kimia. Setil alkohol merupakan emulgator non ionik untuk krim tipe M/A. Untuk memaksimalkan pembentukan sediaan krim tipe M/A, maka ditambahkan natrium lauril sulfat dengan HLB 40 sebagai ko-emulgator<sup>(10)</sup>. Sediaan krim yang telah terbentuk dievaluasi baik secara fisika dan kimia. Hasil evaluasi dari keempat sediaan krim *anti-acne* minyak biji bunga matahari kemudian dianalisis.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Semua bahan kualitas *pharmaceutical grade*. Minyak biji bunga matahari (Lipochemicals), propilen glikol, gliseril monostearat, natrium lauril sulfat (*surfactant*), metil paraben (Amresco), propil paraben, setil alkohol (Go Native New Zealand), sepiigel, paraffin liquid (Kertus),  $\alpha$  tokoferol (BASF), air suling.

**Alat.** Timbangan analitik (Mettler AG 204), pH meter (Hanna), viskometer Brookfield (DV-II+ Pro), *stirrer*, jangka sorong (Tricle), alat uji daya sebar, piknometer (Pyrex), termometer, *waterbath* (Memmert), mikroskop, tabung sentrifugal (Pyrex), sentrifugator (K Centrifuge), penetrometer (Koehler).

**METODE.** Penelitian ini dibagi dalam tahapan kerja yaitu pengumpulan dan penyiapan bahan penelitian, karakterisasi minyak biji bunga matahari, pemeriksaan bahan tambahan, formulasi sediaan krim minyak biji bunga matahari, evaluasi fisika dan kimia dan analisis data.

**Pengumpulan dan Penyiapan Bahan Penelitian.** Bahan yang digunakan adalah minyak biji bunga matahari (*Helianthus annuus* L.) yang telah diuji identitasnya.

**Karakterisasi Minyak Biji Bunga Matahari.** Karakterisasi dilakukan meliputi pemeriksaan organoleptik, uji bobot jenis, indeks bias, viskositas, dan *screening* fitokimia.

**Organoleptik.** Diamati warna, bau, dan bentuk dari minyak.

**Uji bobot jenis.** Bobot jenis minyak biji bunga matahari diukur dengan menggunakan piknometer yang telah dikalibrasi dengan menetapkan bobot piknometer kosong dan bobot air pada suhu 25°C. Piknometer diisi dengan minyak biji bunga matahari dan dikondisikan suhu hingga 25°C, kemudian piknometer ditimbang. Bobot piknometer yang telah diisi minyak biji bunga matahari dikurangkan dengan

bobot piknometer kosong. Bobot jenis minyak biji bunga matahari merupakan perbandingan antara bobot minyak biji bunga matahari dengan bobot air dalam piknometer pada suhu 25°C.

**Indeks Bias.** Indeks bias minyak biji bunga matahari diukur dengan menggunakan refraktometer. Minyak biji bunga matahari diteteskan pada prisma utama, kemudian prisma ditutup dan ujung refraktometer diarahkan ke arah cahaya terang, sehingga melalui lensa skala dapat dilihat dengan jelas. Nilai indeks bias minyak biji bunga matahari ditunjukkan oleh garis batas yang memisahkan sisi terang dan sisi gelap pada bagian atas dan bawah.

**Viskositas.** Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskosimeter Brookfield. Sediaan dimasukkan ke dalam wadah dan dipasang spindel yang sesuai. Pembacaan hasil viskositas dalam cPs.

**Screening Fitokimia.** Minyak biji bunga matahari diuji kandungan alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan terpenoid melalui *screening* fitokimia.

**Pemeriksaan Bahan Tambahan.** Pemeriksaan bahan tambahan yang terdiri dari propilen glikol, natrium lauril sulfat, metil paraben, propil paraben, setil alkohol, sepiigel, paraffin liquid,  $\alpha$  tokoferol, dan aquadest dilakukan sesuai monografi masing-masing bahan.

**Formulasi Sediaan Krim Minyak Biji Bunga Matahari** disajikan pada Tabel 1.

**Cara Pembuatan Krim.** Bahan-bahan yang akan digunakan ditimbang. Paraffin liquid dan setil alkohol dipanaskan hingga suhu 70°C (fase minyak) di atas *waterbath* (I). Metil paraben dan propil paraben dilarutkan dalam propilen glikol (II). Campuran II, natrium lauril sulfat, dan air suling dipanaskan hingga suhu 70°C (fase air) di atas *waterbath* (III).  $\alpha$ -tokoferol dilarutkan dalam minyak biji bunga matahari (IV). Masukkan campuran I, III, dan sepiigel kedalam *stirrer* dengan kecepatan tertentu sampai terbentuk basis

krim. Lalu, tambahkan campuran IV ke dalamnya dan *stirrer* sampai homogen.

**Evaluasi Fisika dan Kimia.** Sediaan krim dilakukan evaluasi organoleptik, homogenitas, tipe krim, viskositas, sifat alir, daya sebar, ukuran globul, sentrifugasi, dan pH.

**Evaluasi fisika. Pemeriksaan organoleptik.** Pengamatan warna dilakukan secara visual terhadap sediaan krim yang dikemas dalam pot kecil. Bau dari sediaan krim yang telah disimpan dalam wadah yang sesuai dengan cara membuka tutup wadah dan mencium aromanya. Bentuk dari sediaan krim yang telah disimpan dalam wadah yang sesuai diamati ada tidaknya lapisan di permukaan sediaan krim.

**Homogenitas.** Penentuan homogenitas sediaan krim dilakukan dengan cara sejumlah krim yang dibuat dioleskan tipis pada kaca objek, kemudian diamati homogenitas sediaan.

**Tipe Krim.** Sediaan krim dioleskan pada gelas objek, ditetesi dengan *metilen blue* pada gelas objek. Gelas objek ditutup dengan *cover glass*. Amati pada mikroskop. Jika warna menyebar secara merata pada sediaan krim, berarti tipe krim adalah M/A, tetapi jika warna hanya berupa bintik-bintik, berarti tipe krim adalah A/M.

**Ukuran globul.** Untuk menentukan ukuran globul sediaan krim dengan cara menggunakan mikroskop. Sediaan krim diletakkan pada gelas objek, kemudian diperiksa adanya tetesan-tetesan fase dalam, ukuran dan penyebarannya.

**Viskositas dan Sifat Alir.** Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskosimeter Brookfield. Sediaan dimasukkan ke dalam wadah dan dipasang spindel yang sesuai, lalu tentukan 4 titik naik dan 3 titik turun. Pembacaan hasil viskositas dalam cP.

**Daya sebar.** Satu gram sediaan krim diletakkan di tengah lempengan besi bulat yang diletakkan di atas kaca. Lalu, besi bulat disingkirkan. Di atas kaca yang

Tabel 1. Formula krim minyak biji bunga matahari.

Bahan	Formula (%)			
	1	2	3	4
Minyak biji bunga matahari	4,5	4,5	4,5	-
Paraffin liquid	10	10	10	10
Propilen glikol	10	10	10	10
Setil alkohol	8	10	12	10
Sepigel	1	1	1	1
Natrium lauril sulfat	0,5	0,5	0,5	0,5
Metil paraben	0,15	0,15	0,15	0,15
Propil paraben	0,05	0,05	0,05	0,05
$\alpha$ -tokoferol	0,01	0,01	0,01	0,01
Air suling ad	100	100	100	100

Keterangan:

Formula I-III = sediaan krim minyak biji bunga matahari

Formula IV = blangko sediaan krim

terdapat sediaan diletakkan kaca dengan ukuran sama dan pemberat 100 gram. Diamkan selama 3 menit, kemudian dicatat diameter penyebarannya.

**Sentrifugasi.** Sediaan krim dimasukkan ke dalam tabung sentrifugal, kemudian dimasukkan ke dalam alat sentrifugator dengan kecepatan sentrifugator 3750 rpm selama 5 jam. Amati adanya fase minyak dan fase air.

**Evaluasi Kimia. Pengukuran pH.** Penentuan pH sediaan krim menggunakan pH meter. Elektrode dicuci dan dibilas dengan air suling, pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar pH 4 dan 7, sediaan krim yang akan diukur disiapkan, elektrode pH meter dicelupkan sampai ujung elektrode tercelup ke dalam sediaan, pH yang didapat dicatat, pembacaan dilakukan 3 (tiga) kali.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji organoleptik pada formula 1-4 didapatkan hasil yang sama, yaitu sediaan krim berwarna putih, tidak berbau, dan lembut. Formula 1-3 tidak terjadi perubahan warna pada sediaan krim karena minyak biji bunga matahari memiliki warna kuning muda dan konsentrasi yang ditambahkan ke dalam sediaan krim hanya sebesar 4,5%, sehingga sediaan krim minyak biji bunga matahari yang dihasilkan memiliki warna yang sama dengan blanko. Sediaan krim formula 1-3 telah ditambahkan antioksidan untuk mencegah oksidasi dari minyak biji bunga matahari karena minyak biji bunga matahari yang teroksidasi dapat menyebabkan bau tengik pada sediaan krim, maka pada formula 1-3 didapatkan sediaan krim yang tidak berbau. Dari hasil evaluasi organoleptik bahwa peningkatan konsentrasi emulgator, yaitu setil alkohol tidak mempengaruhi warna, bau, dan tekstur dari sediaan krim.

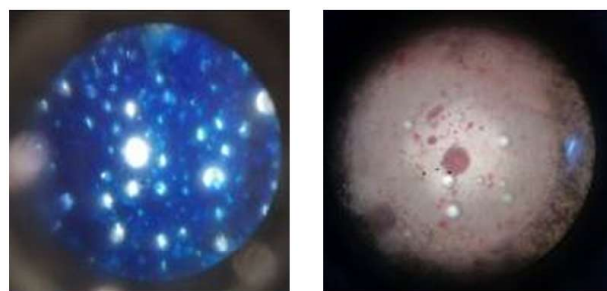
Hasil evaluasi homogenitas, tipe krim, ukuran globul, viskositas, daya sebar, dan sentrifugasi sediaan krim pada Tabel 2 menunjukkan bahwa sediaan krim formula 1-4 adalah homogen, sehingga dapat dikatakan bahwa zat aktif dan eksipien dapat bercampur dan terdistribusi secara merata dalam sediaan krim. Dengan terbentuknya sediaan krim yang homogen, diharapkan dosis zat aktif yang

tersebar merata dapat memberikan efek terapeutik yang sama pada setiap penggunaannya. Tidak adanya pemisahan antara fase air dan fase minyak diakibatkan adanya penggunaan setil alkohol sebagai emulgator yang dapat memperkecil ukuran globul minyak dan memperkuat lapisan film yang terbentuk.

Formula 1-4 memiliki tipe krim adalah minyak dalam air (M/A). Dengan penambahan metilen biru, fase minyak (fase terdispersi) tidak berwarna, sedangkan fase air (fase pendispersi) berwarna biru. Dengan penambahan sudan III, fase minyak (fase terdispersi) berwarna merah, sedangkan fase air (fase pendispersi) tidak berwarna. Sediaan krim tipe M/A lebih disukai pengguna karena nyaman saat dipakai dan lebih mudah untuk digunakan maupun dibersihkan (Gambar 1).

Dari hasil evaluasi ukuran globul formula 1-3 berturut-turut sebesar 137,78  $\mu\text{m}$ , 133,33  $\mu\text{m}$ , dan 151,11  $\mu\text{m}$ . Dengan penambahan zat aktif pada sediaan krim berupa minyak, maka meningkatkan ukuran globul dari sediaan krim karena terjadi koalesensi antara globul fase minyak dan globul minyak dari zat aktif, yaitu minyak biji bunga matahari. Sedangkan pada formula blanko (formula 4) diperoleh ukuran globul 94,44  $\mu\text{m}$ . Emulgator setil alkohol berfungsi untuk membentuk sebuah lapisan tunggal yang diabsorpsi oleh molekul atau ion pada permukaan antara minyak dan air, sehingga menghasilkan krim yang lebih stabil karena adanya pengurangan sejumlah energi bebas permukaan dimana tetesan dikelilingi oleh sebuah lapisan tunggal yang mencegah terjadinya penggabungan tetesan yang mendekat yang dapat membuat terjadinya pemisahan pada sediaan krim.

Hasil evaluasi viskositas terlihat bahwa viskositas



Gambar 1. Hasil evaluasi tipe krim minyak dalam air (M/A) formula F2.

Tabel 2. Hasil evaluasi mutu fisik sediaan krim minyak biji bunga matahari.

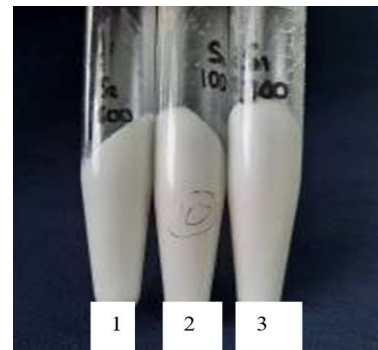
Formula	Homogenitas	Tipe krim	Ukuran globul ( $\mu\text{m}$ )	Viskositas (cP)	Daya sebar ( $\text{cm}^2$ )
1	Homogen	M/A	137,78	490,29	6,8917
2	Homogen	M/A	133,33	3886,29	5,3658
3	Homogen	M/A	151,11	22510,67	4,3817
4	Homogen	M/A	94,44	111,04	7,2842

formula 1-3 berkisar antara 490,29-22510,67 cP, sedangkan untuk formula 4 berkisar antara 111,04 cP. Dengan adanya perbedaan viskositas penambahan minyak biji bunga matahari tidak mempengaruhi viskositas dari sediaan krim tersebut tetapi setil alkohol dapat meningkatkan viskositas sediaan krim. Hal ini disebabkan karena setil alkohol yang memiliki fungsi sebagai emulgator M/A dan *stiffening agent* larut dalam fase air (fase pendispersi), sehingga dapat meningkatkan viskositas dari sediaan krim.

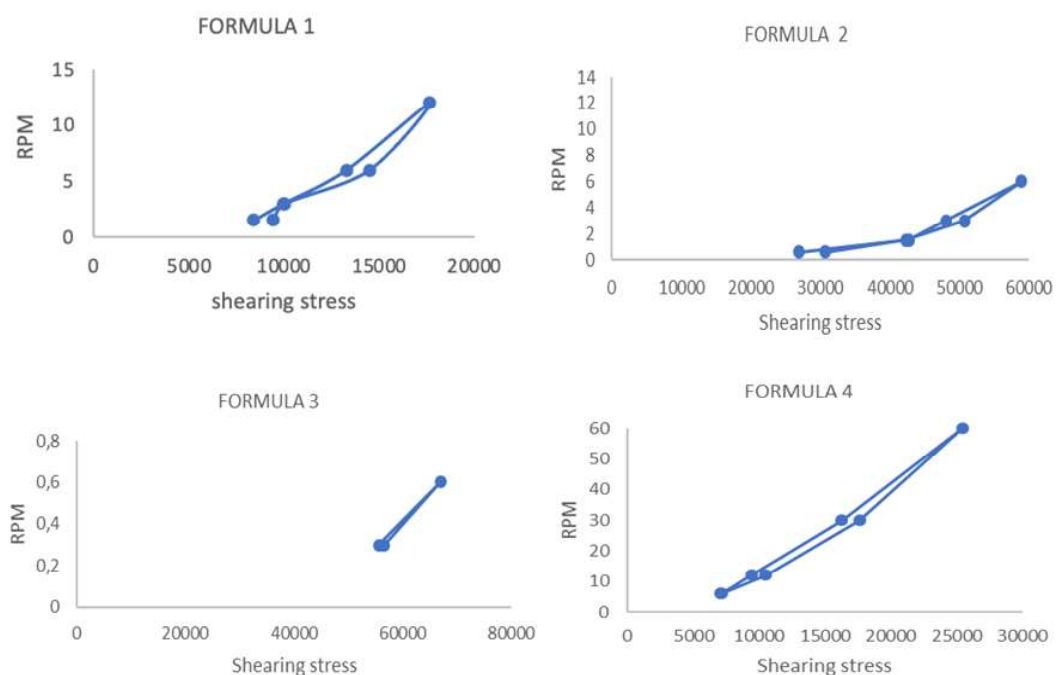
Kemampuan menyebar merupakan hal penting dalam sediaan krim. Sediaan krim yang mempunyai kemampuan menyebar yang baik, maka akan memberikan kemudahan dalam penggunaannya. Dari hasil evaluasi daya sebar terlihat adanya penurunan daya sebar dengan meningkatnya konsentrasi dari setil alkohol. Hal ini didukung dengan konsistensi yang semakin meningkat dengan penambahan konsentrasi emulgator, sehingga kemampuan sediaan krim untuk menyebar menjadi lebih kecil. Formula 1-3 memiliki kemampuan menyebar lebih rendah dibandingkan formula 4 karena penambahan minyak biji bunga matahari pada formula 1-3. Penambahan zat aktif, yaitu minyak biji bunga matahari meningkatkan viskositas sediaan krim, sehingga kemampuan menyebarnya lebih rendah dibandingkan dengan blangko yang tidak ditambahkan minyak biji bunga matahari. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa interaksi antara setil alkohol dengan masing-masing emulgator terhadap sediaan krim minyak biji bunga matahari menurunkan daya sebar.

Evaluasi sentrifugasi merupakan evaluasi stabilitas fisik yang dipercepat, dapat dilihat pada gambar 2 bahwa formula 1-4 tidak terjadi pemisahan antara fase air dan fase minyak setelah disentrifugasi pada kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Oleh karena itu, konsentrasi setil alkohol dalam sediaan krim cukup untuk membentuk lapisan film pada globul minyak dengan permukaan air, sehingga dapat mencegah terjadinya koalesensi (penggabungan globul minyak)

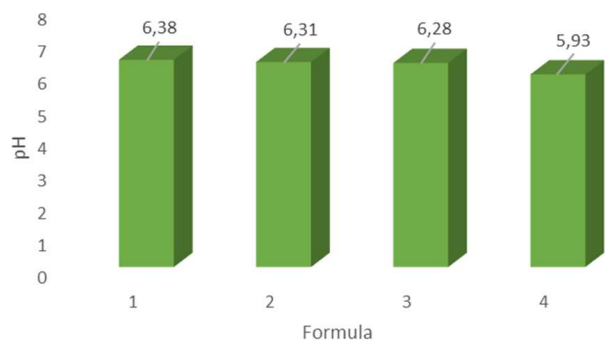
Pada Gambar 3 menunjukkan bahwa baik blangko maupun formula memiliki sifat alir tiksotropik plastis. Formula F3 memiliki hasil reologi berbeda dikarenakan viskositas dari krim yang dihasilkan sangat besar, menyebabkan kurva reologinya berbeda. Sistem tiksotropik memiliki ciri-ciri dengan peningkatan tekanan geser, maka viskositas menurun dan viskositas sediaan tersebut akan kembali seperti



Gambar 2. Hasil evaluasi sentrifugasi krim (formula F1-F3).



Gambar 3. Hasil reologi formula 1-4 sediaan krim minyak biji bunga matahari.



**Gambar 4.** Hasil evaluasi pengukuran pH pada sediaan krim minyak biji bunga matahari.

semula jika dibiarkan selama jangka waktu tertentu. Sifat alir plastis ditandai dengan adanya nilai *yield value*, yaitu indikasi flokulasi yang disebabkan oleh adanya kontak antar partikel-partikel yang berdekatan yang harus dipecahkan sebelum aliran terjadi. Sediaan yang memiliki sifat alir plastis apabila diberikannya gaya dibawah nilai *yield value* sediaan akan bersifat elastis, sedangkan bila diberi gaya melebihi nilai *yield value* sediaan akan mudah mengalir dan memiliki viskositas yang tetap, seperti cairan Newton<sup>(11)</sup>.

Evaluasi kimia sediaan krim minyak biji bunga matahari disajikan pada Gambar 4 diperoleh hasil bahwa pH formula 1-3 lebih tinggi dibandingkan pH formula 4. Hal ini disebabkan oleh penggunaan eksipien dalam formulasi krim dimana memiliki pH antara 5-6. Hasil pengukuran pH formula yang mengandung minyak biji bunga matahari berkisar 6,3 yang mendekati pH kulit yaitu 6,5. Sehingga ketika krim diaplikasikan pada kulit wajah yang berjerawat dirasakan nyaman.

## SIMPULAN

Minyak biji bunga matahari yang diformulasikan menjadi sediaan krim dengan variasi konsentrasi setil alkohol sebagai emulgator memiliki mutu fisik dan kimia krim yang baik yaitu memiliki sifat organoleptik berwarna putih, tidak berbau, tekstur lembut, homogen dan tidak terjadi pemisahan selama sentrifugasi. Tipe krim adalah M/A, daya sebar 4,4-6,9 cm<sup>2</sup>, ukuran globul 133,33-151,11 µm, viskositas 490,29-22510,67 cP dan pH 6,28-6,38.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai melalui program Hibah Insentif Fakultas Farmasi Universitas Pancasila (FFUP) tahun anggaran 2019. Terima kasih kepada seluruh Pimpinan FFUP yang telah mendanai penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 690-03.
2. C Beylot, N Auffret. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *Europ Acad of Derm Venero J*. 2013. 28(3):271-8.
3. Oprica C. Antibiotic resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patient with moderate to severe acne. *J Pharmacology*. 2004. 10(3):155-64.
4. Dawn M. Oils specifically for acne prone skin [Internet]. Diambil dari <http://www.minimalistbeauty.com/oils-specifically-for-acne-prone-skin>. diakses 30 September 2018.
5. Michael JP. *Dasar-dasar mikrobiologi*. Jakarta: UI-Press; 1988.
6. Medical Development Division. *Management of acne: Clinical Practice Guidelines*. 2012.1-10.
7. Handayani S, Erlyna WR, Suminah A. *The queen of oil, potensi agribisnis komoditas wijen*. Yogyakarta: Penerbit Andi. 2006.
8. Dewa GK. Kualitas minyak biji bunga matahari komersial dan minyak hasil ekstraksi biji bunga matahari (*Helianthus annuus L.*). *Jurnal Ilmiah Sains*. 2012. 12(1):60-4.
9. Ang M. *Formulasi sediaan krim minyak biji bunga matahari (Helianthus annuus L.) sebagai anti-acne dengan variasi konsentrasi gliseril monostearat dan setil alkohol [skripsi]*. Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Pancasila; 2016.51-2.
10. Parrot LE. *Pharmaceutical technology fundamental pharmaceuticals*. USA: Burgess Publishing Co. 1971.
11. Sinko PJ, Singh Y. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences "physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences"*. Sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 472-4.



## Uji Banding Metode Isolasi DNA Sampel *FTA Card* menggunakan Kit *Wizard® Genomic DNA Purification*, *PureLink® Genomic DNA*, dan *Chelex-100*

### (Comparison of DNA Isolation Methods using *FTA Card*: *Wizard® Kit Genomic DNA Purification*, *PureLink® Genomic DNA*, and *Chelex-100*)

DYAH ARYANI PERWITASARI<sup>1\*</sup>, IMANIAR NOOR FARIDAH<sup>1</sup>, YENI ALFIANA RATNASARI<sup>1</sup>,  
KANIA AGUSTINA<sup>1</sup>, IKRIMAH NISA UTAMI<sup>2</sup>, RITA MALIZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

<sup>2</sup>RSUD Dr Moewardi, Solo

<sup>3</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Terapan, Universitas Ahmad Dahlan  
Yogyakarta

Diterima 17 Maret 2020, Disetujui 5 Oktober 2020

**Abstrak:** *FTA Card* merupakan cara mudah untuk pengumpulan, pengiriman, dan penyimpanan darah. Volume darah yang dibutuhkan untuk *FTA Card* lebih sedikit jika dibandingkan sampel darah yang diambil melalui vena. Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan metode yang tepat digunakan untuk mengisolasi DNA sampel darah pada *FTA Card* menggunakan kit *Wizard® Genomic DNA Purification*, *PureLink® Genomic DNA Kit* dan metode *Chelex-100*. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dan data dianalisis dengan uji kualitatif dan kuantitatif. Sampel yang digunakan sebanyak 16 sampel dari darah manusia yang diambil menggunakan *pen lancet* kemudian ditotolkan diatas *FTA Card*, pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *accidental sampling*. Hasil analisa kualitatif elektroforesis memperlihatkan metode isolasi kit *PureLink® Genomic DNA* yang divariasikan dengan penambahan SDS 10% terdapat pita DNA yang tipis dan *smear* pada gel agarose. Selanjutnya metode *Chelex-100* memperlihatkan adanya pita DNA yang jelas. Data kuantitatif yaitu kemurnian dan konsentrasi DNA yang diperoleh bervariasi antara 1-1,1 dengan konsentrasi antara 190-950 ng/μL. Kesimpulan dari studi ini adalah tingkat kemurnian isolasi DNA dengan menggunakan metode kit *PureLink® Genomic DNA* dengan penambahan SDS 10% dan metode *Chelex-100* masih terdapat kontaminasi, dengan nilai kemurnian yang lebih kecil dari 1,8 dan konsentrasi DNA yang masih rendah untuk dijadikan DNA templat analisis molekuler selanjutnya.

**Kata kunci:** DNA, *FTA Card*, metode *Chelex-100*, metode kit *PureLink*, *purity DNA*.

**Abstract:** *FTA Cards* are an easy way to collect blood samples, deliveries, and stores. The total volume of blood samples is less is needed when compared to the blood samples taken through a vein (venipuncture). The purpose of this research is a method that can be applied to isolate DNA samples from *FTA Cards* using the *Wizard® Genomic DNA Purification Kit* (Promega), *PureLink® Genomic DNA Kits*, and *Chelex-100*. This research was a type of experimental research, and data analysis was showed in qualitative and quantitative descriptively. The samples used were 16 samples of human blood taken using a lancet and then placed on the *FTA Card*, sampling was done by accidental sampling technique. The variations of the *PureLink® Genomic DNA kits* method with the addition of SDS 10% showed thin and smear DNA bands on agarose gels. Furthermore, the *Chelex-100* method showed a clear DNA band. The purity data obtained varied between 1 to 1.1 and concentrations between 190 to 950 ng/μl. The conclusion of this study is DNA kits method with the addition of 10% SDS and the *Chelex-100* method still have impurities, with the purity value of DNA was less than 1.8 and a low concentration to be used as a DNA template for further molecular analysis.

**Keywords:** DNA, *FTA Card*, *Chelex-100* method, *PureLink* kit method, *purity DNA*.

---

\*Penulis korespondensi  
e-mail: dyah.perwitasari@pharm.uad.ac.id



## PENDAHULUAN

ANALISIS molekular memiliki keakuratan lebih tinggi dan spesifik dalam diagnosis penyakit dibandingkan dengan analisis morfologi dan fisiologi pasien. Tahap isolasi DNA 4 sampel *blood spot* meliputi tahap *lysis cell*, *binding DNA*, *washing DNA*, dan *elution DNA*. Sampel yang dapat dianalisis secara molekular antara lain adalah DNA dari dalam darah. Darah dapat diambil dari pasien dalam bentuk *whole-blood* maupun *dried blood spot* yang selanjutnya akan diisolasi DNA untuk analisis secara molekular. Penyimpanan sampel darah menggunakan tabung biasa disebut juga dengan metode konvensional yang memiliki salah satu keunggulan yaitu tabung mudah didapat sehingga dapat dilakukan oleh siapa saja<sup>(1)</sup>. Kekurangan yang dimiliki oleh metode konvensional salah satunya yaitu proses penyimpanan yang harus disimpan pada *freezer* suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ . Metode ini susah dilakukan jika pengambilan sampel dari daerah-daerah terpencil yang tidak memiliki akses listrik dan tempat penyimpanan suhu yang minimal seperti lemari pendingin.

Metode penyimpanan kering, yaitu cukup meneteskan beberapa tetes spesimen ke atas permukaan *Flinders Technology Associates (FTA) Card*<sup>(1)</sup>. *FTA Card* adalah membran selulosa berbahan dasar katun yang berisi senyawa *chaotropic* sehingga mampu menginaktivasi mikro-organisme, melisis materi seluler, dan memfiksasi DNA dan/atau RNA dalam serat matriks. *FTA Card* telah digunakan dalam berbagai aplikasi biologi molekular dan juga telah terbukti untuk menyimpan DNA<sup>(2)</sup>. Patel *et al* (2014) melaporkan bahwa DNA yang diisolasi dari sampel forensik *FTA Card* memiliki kualitas yang rendah dikarenakan teknik penyimpanan sampel tidak disimpan dengan baik menggunakan antikoagulan<sup>(3)</sup>, selain itu sampel juga dapat mengalami proses pembusukan akibat prosedur forensik yang dilakukan sebelumnya.

Rendahnya sensitifitas hasil PCR dari DNA sampel *dried blood spot* merupakan akibat dari rendahnya kemurnian dan konsentrasi isolat DNA. Pengukuran absorbansi DNA yang diperoleh pada panjang gelombang 260 dan 280 nm dapat memberikan validasi kemurnian sampel asam nukleat dengan nilai 1,8 untuk DNA yang mengindikasikan sampel murni. Nilai yang rendah akan menunjukkan adanya kontaminan lain atau terdapatnya protein (4). Hasil isolasi DNA dari sampel *FTA Card* masih memiliki kualitas yang rendah untuk dilakukan analisis molekular lanjutan. Rendahnya kualitas isolat DNA dapat terjadi akibat metode isolasi yang digunakan

kurang efektif sehingga perlunya optimalisasi dan komperisasi metode isolasi DNA dari sampel *FTA Card*. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh metode isolasi DNA sampel *FTA Card* dengan yang optimal dan efektif dengan menggunakan beberapa metode yaitu *Wizard® Genomic DNA Purification*, *PureLink® Genomic DNA Kits* dan *Chelex-100 Saponin*. Pentingnya penelitian ini dilakukan adalah agar diperoleh metode isolasi DNA yang tepat, efektif, dan hasil maksimal, dengan indeks kemurnian 1,8 pada panjang gelombang 260 dan 280 nm dan tingginya konsentrasi DNA yang didapatkan. Kedua parameter kuantitatif ini menjadi parameter standar untuk menentukan kemurnian DNA yang diperoleh<sup>(4)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah darah manusia sehat, *FTA Card* jenis Whatman WB120210 *FTA Micro Card 1-Sample Area*, *Wizard® Genomic DNA Purification*, *PureLink® Genomic DNA kits*, Saponin 1%, *Chelex-100 5%*, etanol 96-100%, etanol 70%, *loading dye*, *gel red*, aquabides, agarose 1%, TAE 0,5x.

**Alat.** Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sentrifugasi, mikropipet, tips, elektroforesis, vortex, *magnetic stirrer*, transilluminator, *pen lancet*, elektroforesis, *waterbath*, *microcentrifuge tube*, mikropipet dan tabung eppendorf.

**METODE.** Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental, sampel yang digunakan sebanyak 16 sampel dari darah manusia yang diambil menggunakan *pen lancet* kemudian ditotolkan diatas *FTA Card*, pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *accidental sampling*.

**Persiapan Sampel FTA Card.** Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berupa darah manusia sehat, yang diperoleh dari darah tepi. Pengambilan sampel menggunakan *pen lancet* yang kemudian diletakkan diatas permukaan *FTA Card*. Sampel kemudian didiamkan selama 24 jam pada suhu ruang untuk diisolasi.

**Isolasi DNA. Kit Wizard® Genomic DNA Purification.** Pada metode ini mengikuti protokol kerja isolasi DNA menggunakan kit *Wizard® Genomic DNA Purification* (Promega) untuk isolasi sampel darah (*Whole blood*) volume 300  $\mu\text{L}$ . *FTA Card* dipotong kecil-kecil, ukuran 1-3 mm. Pada tahapan lisis sampel dioptimalisasi dengan menambahkan suhu inkubasi selama satu malam pada suhu  $55^{\circ}\text{C}$  setelah penambahan *cell lysis solution* dan dilanjutkan dengan ekstraksi, purifikasi, dan presipitasi sesuai dengan prosedur kerja *Wizard® Genomic DNA Purification*.

**PureLink® Genomic DNA Kit.** Pada metode ini mengikuti protokol *PureLink Genomic DNA Kits* untuk isolasi DNA dari *Blood Spots*. Potongan *FTA Card* dalam *sterile microcentrifuge tube* ditambahkan 180  $\mu$ L *PureLink Genomic Digestion Buffer* dan 20  $\mu$ L Proteinase K, selanjutnya divortex dan diinkubasi pada suhu 60°C selama 60 menit. Larutan disentrifugasi dengan kecepatan 15000 rpm pada suhu 25°C selama 3 menit. Filtrat dipindahkan dan ditambahkan 20 RNase, vortex, dan inkubasi pada suhu 37°C selama 2 menit. Tambahkan 200  $\mu$ L *PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer*, vortex kemudian tambahkan 200  $\mu$ L etanol 96-100% dan vortex. Selanjutnya dilakukan proses *Binding DNA* dengan memasukkan filtrat ke kolom *PureLink Spin Column*, sentrifugasi dengan kecepatan 10000 x g pada suhu 25°C selama 1 menit. Tahap berikutnya adalah *Washing DNA* dengan menambahkan 500  $\mu$ L *Wash Buffer1* dilanjutkan dengan tahap *Wash Buffer2* ke *column*. Pada tahap akhir yaitu proses *Eluting DNA* 50  $\mu$ L *PureLink Genomic Elution Buffer* ditambahkan ke *column* dan didiamkan pada suhu kamar selama 2 menit, kemudian sentrifugasi dengan kecepatan 18000 x g selama 1 menit. DNA yang didapatkan disimpan di suhu -20°C.

Purelink kit dengan penambahan SDS 10%. Pada metode ini mengikuti protokol *PureLink Genomic DNA Kits* untuk isolasi DNA dari *Blood Spots* tetapi dilakukan variasi pada tahap awal dengan menambahkan 50  $\mu$ L SDS 10% dan diinkubasi 37°C selama satu jam pada sampel *FTA Card* yang sudah dipotong-potong kecil. kemudian dilanjutkan ke protokol *PureLink Genomic DNA Kits* untuk isolasi DNA sampel *Blood Spots*. Tahap lisis sel, *Binding DNA*, *washing DNA* dan terakhir *Eluting DNA* sesuai dengan tahapan *PureLink Genomic DNA Kits*. DNA yang didapatkan disimpan di suhu -20°C.

**Chelex-100 dan Saponin.** Sampel *FTA Card* dipotong kecil-kecil dan dimasukkan ke dalam *tube* 1,5 mL. Selanjutnya ditambahkan 1 mL saponin 1%, dan divortex, diinkubasi pada suhu 4°C selama 1 jam. Setelah diinkubasi dipipet turun naik berkali-kali selanjutnya filtrat dipindahkan ke *tube* 1,5 mL yang baru. *Tube* yang berisi filtrat disentrifugasi dengan kecepatan 15000 x g selama 5 menit di suhu ruang. Setelah sentrifugasi akan terbentuk pellet di dasar *tube* dan filtrat dibuang. Pellet ditambahkan Chelex-100 5% sebanyak 70  $\mu$ L kemudian diinkubasi pada suhu 99°C selama 10 menit. Kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 15000 x g selama 5 menit di suhu ruang. Filtrat yang merupakan DNA dipindahkan ke *tube* 1,5 mL. Stok DNA disimpan di suhu -20°C.

**Elektroforesis.** Elektroforesis dilakukan untuk uji kualitatif DNA yang didapatkan dengan menggunakan konsentrasi 1% gel agarose kemudian dilarutkan ke

dalam 0,5 x TBE (*Tris base-Baric acid-EDTA*) dan ditambahkan 1  $\mu$ L *Gel Red*. Selanjutnya dilakukan elektroforesis selama 10 menit dan kuat arus 100 volt. Gel elektroforesis divisualisasikan menggunakan UV transilluminator.

#### Analisa Kemurnian dan Konsentrasi DNA.

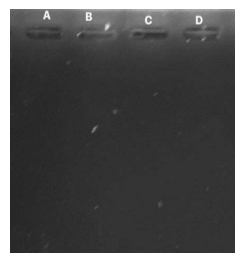
Uji kemurnian dan konsentrasi DNA yang didapat dianalisis dengan menggunakan alat spektrofotometer pada panjang gelombang 260 dan 280 nm. Konsentrasi DNA dihitung menggunakan rumus sebagai berikut, konsentrasi DNA =  $A_{260} \times 50 \times$  faktor pengenceran.

**Analisis Data.** Analisis data penelitian ini berupa data elektroforesis yang menunjukkan ada atau tidaknya pita DNA serta nilai absorbansi dan konsentrasi DNA pada panjang gelombang 260/280. Data yang didapatkan di analisa secara deskriptif.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

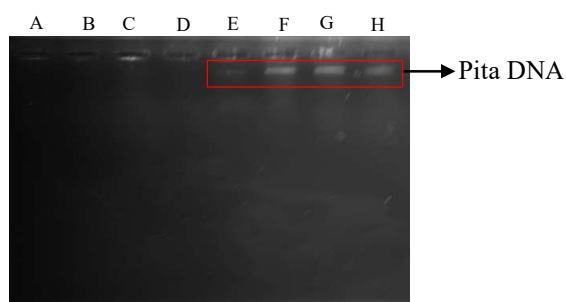
Dari enam belas sampel *FTA Card* yang sudah diisolasi dengan menggunakan empat metode berbeda, selanjutnya dilakukan uji kualitatif menggunakan elektroforesis dan kuantitatif dengan menggunakan spektrofotometer.

**Isolasi DNA menggunakan Kit Wizard® Genomic DNA Purification (Promega).** Dari hasil uji kualitatif DNA yang diisolasi menggunakan kit *Wizard® Genomic DNA Purification* 6 sampel (Gambar 1, A-D) tidak memperlihatkan adanya pita DNA. Ketidakberhasilan metode ini dapat dipengaruhi oleh suhu yang digunakan selama pelisisan. Perlakuan pada konsentrasi DNA ada tiga yaitu perlakuan suhu, lama inkubasi, dan interaksi antara suhu dengan lama inkubasi dari ketiga faktor tersebut, suhu berpengaruh nyata terhadap konsentrasi DNA<sup>(5)</sup>. Denaturasi dapat terjadi disebabkan karena isolasi menggunakan suhu yang terlalu tinggi pada proses lisis atau penghancuran sel sehingga DNA *double strand* (untai ganda) akan terurai menjadi rantai tunggal<sup>(6)</sup>. Rendahnya konsentrasi asam nukleat dapat terjadi karena adanya kontaminasi dengan bahan-bahan kimia yang ada dalam membran *FTA Card* yaitu agens *chaotropic* seperti *guanidine isothiocyanate* yang memiliki fungsi untuk melisiskan lemak<sup>(7)</sup>.



Gambar 1. Elektroforegram DNA sampel A-D yang diisolasi menggunakan *Wizard® Genomic DNA Purification Kit*.

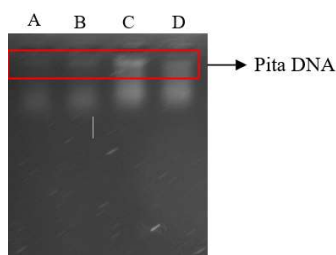
**Isolasi DNA menggunakan Kit *PureLink® Genomic DNA* dan Variasi Metode dengan Penambahan SDS 10%.** Isolasi DNA menggunakan kit *PureLink® Genomic DNA* dan optimasi penambahan SDS 10% pada empat sampel *blood spots* melalui tahapan *lysis cell*, *binding DNA*, *washing DNA*, dan *elution DNA*. Hasil uji kualitatif DNA (Gambar 2, A-D) menunjukkan bahwa metode kit *PureLink® Genomic DNA* tidak menunjukkan terdapatnya pita DNA, sedangkan dengan variasi metode penambahan SDS 10% menunjukkan (Gambar 2, E-H) terdapatnya pita DNA pada gel agarose.



**Gambar 2.** Elektroforegram DNA metode *PureLink® Genomic DNA kits* (A-D), *PureLink® Genomic DNA kits + SDS 10%*, (E-H).

Hasil ini bisa dikarenakan dengan penambahan SDS 10% dan inkubasi pada tahap awal mengakibatkan dinding dan membran sel lisis secara sempurna. SDS dapat melarutkan lipid pada membran sel sehingga terjadi destabilisasi membran sel dan mengurangi aktivitas enzim nuklease yang merupakan enzim degradasi DNA<sup>(8,9)</sup>.

**Isolasi DNA menggunakan Chelex-100.** Metode Chelex-100 ini merupakan suspensi dari sebuah *chelating* resin yang dapat ditambahkan secara langsung ke dalam sampel atau bahan pemeriksaan seperti halnya darah, bercak darah, atau sperma<sup>(10)</sup>. Uji Kualitatif hasil isolasi DNA 4 sampel *FTA Card* dengan menggunakan metode Chelex-100 menunjukkan adanya pita DNA dengan ketebalan yang berbeda-beda dan terlihat pula adanya pengotor pada setiap pita DNA sampel (Gambar 3, A-D).



**Gambar 3.** Elektroforegram DNA sampel A-D yang diisolasi Menggunakan Chelex-100.

Hal ini sesuai dengan penelitian Sutrisno *et al.* (2013) yang meneliti mengidentifikasi *bite marks* dengan ekstraksi DNA metode Chelex dengan terbentuknya pita DNA yang tipis pada agarose serta konsentrasi rata-rata sebesar 52,61 ng/ $\mu$ L<sup>(11)</sup>. Hal ini berkaitan dengan proses ekstraksi menggunakan resin Chelex juga memiliki kelemahan, antara lain DNA dan RNA yang dihasilkan relatif sedikit, tahap pemanasan yang dilakukan selama proses ekstraksi dapat merusak struktur rantai ganda DNA (denaturasi) yang dihasilkan<sup>(12)</sup>.

**Uji Kuantitatif DNA.** Dari data hasil uji kualitatif didapatkan 8 sampel yang positif terdapat pita DNA pada hasil elektroforegram. Sampel DNA positif dilanjutkan untuk analisa kuantitatif (Tabel 1). Uji kuantitatif dilakukan untuk menguji tingkat kemurnian dan konsentrasi DNA yang telah diisolasi menggunakan nilai absorbansi pada spektrofotometer. Rasio nilai A260 dibagi dengan A280 jika lebih kecil dari 1,8 menurut Devereux dan Wilkinson (2004) menunjukkan adanya kontaminasi yang disebabkan oleh protein atau fenol pada hasil isolasi<sup>(13)</sup>. Selain itu, jika rasio lebih dari 2,0 ini dimungkinkan terkontaminasi oleh RNA<sup>(4)</sup>. Hasil uji kuantitatif kemurnian DNA yang didapatkan dari metode isolasi kit *PureLink Genomic DNA + SDS 10%* dan Chelex-100 berkisar antara 1 – 1,1 yang mana nilai ini berada di bawah rasio 1,8-2. DNA yang diperoleh pada kedua metode ini masih belum murni dan terdapat pengotor berupa protein ataupun fenol. Hasil ini juga dibuktikan dengan adanya *smear* yang terbentuk pada hasil elektroforesis DNA, dimana *smear* yang muncul pada gel agarose menandakan adanya materi selain DNA yang ikut terisolasi<sup>(14)</sup>.

Konsentrasi DNA sampel *FTA Card* hasil isolasi dengan menggunakan kit *PureLink Genomic DNA + SDS 10%* memiliki nilai yang bervariasi antara 190 sampai 210 ng/ $\mu$ L, sedangkan metode chelex-100 didapatkan konsentrasi 650-950 ng/ $\mu$ L. Berdasarkan empat metode yang sudah dilakukan didapatkan secara kualitatif metode *PureLink Genomic DNA + SDS 10%* memperlihatkan pita DNA dengan kualitas yang baik tetapi tidak tajam, sedangkan dari konsentrasi yang didapatkan metode Chelex-100 memberikan hasil yang terbaik dari keempat metode. Beberapa hal yang sangat berperan dalam mempengaruhi konsentrasi dan kemurnian DNA yang dihasilkan adalah proses lisis pada tahap awal isolasi, tahap pencucian DNA yang nantinya akan mengurangi zat pengotor/kontaminan. Diperlukan analisa lanjut untuk mengetahui apakah DNA yang diperoleh bisa digunakan sebagai templat DNA untuk amplifikasi PCR.

**Tabel 1. Konsentrasi dan kemurnian hasil isolasi DNA.**

No	Sampel	A260	A280	A260/A280	Konsentrasi DNA ng/ $\mu$ l
1.	PureLink Genomic DNA + SDS 10%	0,021	0,018	1,117	210
2.	PureLink Genomic DNA + SDS 10%	0,019	0,016	1,162	190
3.	PureLink Genomic DNA + SDS 10%	0,020	0,018	1,141	200
4.	PureLink Genomic DNA + SDS 10%	0,021	0,018	1,144	210
5.	Chelex-100	0,095	0,092	1,035	950
6.	Chelex-100	0,076	0,071	1,076	760
7.	Chelex-100	0,079	0,076	1,037	790
8.	Chelex-100	0,065	0,062	1,045	650

### SIMPULAN

Dari data hasil komparisasi nilai kemurnian dan konsentrasi DNA *Blood Spot* pada *FTA Card* dengan berbagai metode dapat disimpulkan, tingkat kemurnian isolasi DNA dengan menggunakan metode kit *PureLink® Genomic DNA* penambahan SDS 10% dan metode Chelex-100 bisa digunakan sebagai metode isolasi DNA *Blood Spot* tetapi masih terdapat kontaminasi dan konsentrasi DNA yang didapatkan masih rendah.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta serta pihak yang membantu pelaksanaan penelitian, yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

### DAFTAR PUSTAKA

- Novita R. FTA Cards sebagai tempat penyimpanan spesimen yang optimal dan sesuai dengan aspek biosafety. *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*. 2017. 4(2):81-90.
- Green H, Tillmar A, Pettersson G, Montelius K. The use of FTA cards to acquire DNA profiles from postmortem cases. *International journal of legal medicine*. 2019. 133(6):1651-7.
- Jignal P, Shaikh MG, Darshan M. Forensic conception: DNA typing of FTA spotted samples. *J Appl Biol Biotechnol*. 2014. 2:21-9.
- Khosravinia H, Ramesha KP. Influence of EDTA and magnesium on DNA extraction from blood samples and specificity of polymerase chain reaction. *African Journal of Biotechnology*. 2007. 6(3): 184-7.
- Langga IF, Restu M, Kuswinanti T. Optimalisasi suhu dan lama inkubasi dalam ekstraksi DNA tanaman bitti (*Vitex cofassus* Reinw) serta analisis keragaman genetik dengan teknik RAPD-PCR. *J. Sains & Teknologi*. 2012. 12(3):265-76.
- Fatchiyah AE, Widyarti S, Rahayu S. *Biologi Molekular Prinsip Dasar Analisis*. Jakarta: Erlangga. 2011. 34-55.
- Syahputra A, Mutaqin KH, & Damayanti TA. *Komparasi Metode Isolasi DNA Patogen Antraknosa Bulai untuk Deteksi PCR*. Topatologi Indonesia. 2016:124-132.
- Surzycki S. *Basic techniques in molecular biology*, Germani:Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2000.
- Switzer. *Experimental biochemistry*, Oxford:Blackwell Scientific Pub. 1999.
- Walsh PD. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*. 1991. 506-513.
- Sutrisno IK, Arundina I, & Sosiawan A. *Bite marks identification with Chelex methods in DNA*, Surabaya:Depertemen Biologi Oral. 2013.
- Phillips K, McCallum N, Welch LA. Comparison of methods for forensic DNA extraction: Chelex-100 and the QIAGEN DNA investigation kit (manual and automated), *Forensic Science International: Genetics*. 2012. 6(2): 282-285.
- Devereux R, and Wilkinson SS. *Ampification of Ribosomal RNA Sequences*, Kluwer Academic Publisher: Netherlands. 2004.
- Anam, Khairul. *Isolasi DNA Genom*, Bioteknologi Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor. 2010.

## **Efektivitas Meropenem-Levofloxacin dengan Meropenem-Amikasin terhadap LOS & Leukosit Pasien Pneumonia Komuniti Stratifikasi III RASPRO**

### **(Effectiveness of Meropenem-Levofloxacin with Meropenem-Amikasin Towards LOS & Leukocytes to RASPRO III Stratification Community Pneumonia Patients)**

HADI SUMARSONO<sup>1\*</sup>, DIAN RATIH LAKSMITAWATI<sup>2</sup>, RONALD IRWANTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RSPI-Puri Indah, Puri Indah Raya S-2, Kembangan, Jakarta Barat

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila Srengseng Sawah, Jakarta Selatan

Diterima 10 Juli 2019, Disetujui 22 Oktober 2020

**Abstrak:** Pemberian antibiotika di rumah sakit swasta "X" menerapkan konsep bernama *Ronald Irwanto Antimicrobial Stewardship Program* (RASPRO). Saran kombinasi antibiotika empiris pada pasien pneumonia komuniti dengan stratifikasi tipe III antara lain menggunakan kombinasi meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO terhadap LOS dan penurunan leukosit. Sampel uji dihitung menggunakan rumus perbedaan dua proporsi dan dianalisa menggunakan metode Chi square. Variabel perancu diabetes mellitus, imobilisasi dan geriatri dikontrol berdasarkan uji analisa multivariat regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 1,81 kali untuk mengalami LOS < 5 hari dan 0,92 kali untuk mengalami penurunan leukosit  $\geq 10\%$  dibandingkan meropenem - amikasin, namun keduanya tidak signifikan (p 0,161 dan p 0,835). Hasil kontrol variabel perancu ditemukan bahwa geriatri sebagai variabel perancu yang bermakna dalam mempengaruhi LOS dan tidak ada variabel perancu yang dianggap dapat mempengaruhi penurunan leukosit. Sebagai kesimpulan, tidak terdapat pengaruh kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS & penurunan leukosit pada pasien pneumonia komuniti stratifikasi tipe III RASPRO dengan menggunakan statistik setelah mengontrol variabel perancu.

**Kata kunci:** Pneumonia komuniti, meropenem, levofloxacin, amikasin, LOS, penurunan leukosit.

**Abstract:** Administration of antibiotics in the private hospital "X" adopted a concept called Ronald Irwanto Antimicrobial Stewardship Program (RASPRO). The suggestion of an empirical antibiotic combination in type III stratification community pneumonia patients was meropenem-levofloxacin or meropenem-amikacin. The aim of the study was to determine the effect of empirical antibiotic combination meropenem-levofloxacin with meropenem-amikacin to RASPRO type III stratification community pneumonia patients towards the LOS and decreased leukocytes. The test sample calculated using difference between two population proportions formula and analysed using Chi-square method. Diabetes mellitus, immobilisation and geriatrics as confounding variables were controlled by logistic regression multivariate analysis. The results showed that meropenem-levofloxacin had a tendency 1.81 times to experience LOS < 5 days and 0.92 times to experience decreased leukocytes  $\geq 10\%$  compared to meropenem-amikacin, but both were not significant (p 0.161 and p 0.835). The result control of confounding variables were found that geriatrics as a meaningful confounding variable effect of LOS and no confounding variables were considered to affect the decreased leukocytes. In conclusion, there is no effect of empirical antibiotic combination meropenem-levofloxacin with meropenem-amikacin towards the LOS and decreased leukocytes to RASPRO type III stratification community pneumonia patients using statistics after controlling the confounding variables.

**Keywords:** Community pneumonia, meropenem, levofloxacin, amikasin, LOS, decreased leukocytes.

---

\*Penulis korespondensi  
e-mail: hadi\_sumarsono89@yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

SEBUAH rumah sakit swasta yang berlokasi di Jakarta (selanjutnya disebut sebagai rumah sakit "X"), memiliki angka kejadian pneumonia komunitas mencapai 253 kasus selama tahun 2017 dan mencapai 270 kasus di tahun 2018. Pemberian antibiotika di rumah sakit "X" menerapkan suatu konsep aplikasi yang bernama *Ronald Irwanto Antimicrobial Stewardship Program* (RASPRO)<sup>(1,2)</sup>. Konsep aplikasi ini menuntun dokter untuk melakukan stratifikasi pasien terlebih dahulu sebelum memberikan antibiotika<sup>(2)</sup>. Stratifikasi pasien dalam konsep RASPRO dibagi menjadi 3 tipe pasien<sup>(2)</sup>. Stratifikasi pasien tersebut akan menuntun dokter dalam pemberian antibiotika sesuai dengan yang terdapat di buku Panduan Penggunaan Antibiotika rumah sakit "X" edisi 2<sup>(1,2)</sup>.

Saran kombinasi antibiotika empiris yang dapat diberikan pada pasien pneumonia komunitas dengan stratifikasi tipe III antara lain menggunakan kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin<sup>(1,2)</sup>. Pasien dengan stratifikasi tipe III RASPRO memiliki resiko tinggi terinfeksi *MDR Microorganism* termasuk *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(3,4)</sup>. Kombinasi meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin memiliki efek sinergis yang dapat saling meningkatkan aktivitas antibiotika terutama terhadap *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(3,4)</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman penyebab terbanyak dari kasus pneumonia komunitas dan pneumonia di rumah sakit serta jumlah antibiotika yang resisten terhadap kuman ini semakin meningkat<sup>(5)</sup>.

PDPI menyatakan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu jenis kuman yang menjadi penyebab kegagalan dalam pengobatan sehingga menjadi pertimbangan khusus dalam tatalaksana terapi pneumonia komunitas<sup>(6,7)</sup>. Parameter yang dapat diukur sebagai *outcome* dari terapi pasien dengan pneumonia komunitas adalah lama tinggal di rumah sakit atau *length of stay* (LOS)<sup>(8-10)</sup> dan penurunan leukosit<sup>(10)</sup>. Menurut Aliberti, dkk dalam publikasinya di *European Respiratory Journal*, nilai leukosit menjadi salah satu parameter yang dapat diukur untuk melihat stabilitas klinis yaitu jika ada perbaikan leukositosis (penurunan  $\geq 10\%$  dari hari sebelumnya)<sup>(10,11)</sup>. Pemeriksaan leukosit pertama dilakukan awal saat pasien masuk rumah sakit dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan ulang leukosit untuk melakukan evaluasi setelah pengobatan antibiotika empiris yang diberikan untuk jangka waktu 48 – 72 jam<sup>(8,9,20)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**METODE.** Desain penelitian ini merupakan penelitian observatif analitik dengan penelusuran data retrospektif. Pendekatan yang dilakukan adalah pendekatan kuantitatif menggunakan data sekunder. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO yang dirawat di ruang rawat inap lantai VI, lantai VII, dan lantai IX rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 serta terdapat pemeriksaan leukosit. Sampel uji pada penelitian ini diambil dari data rekam medik pasien melalui *Hospital Information System* (HIS) rumah sakit "X" sesuai populasi di atas yang mendapatkan terapi kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin serta memenuhi kriteria inklusi dan dihitung menggunakan rumus perbedaan dua proporsi. Sampel yang sudah diperoleh kemudian dianalisa berdasarkan uji analisa bivariat menggunakan metode *Chi square* (Kai Kuadrat) untuk mengetahui perbandingan pengaruh kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS dan penurunan leukosit. Variabel perancu dalam kriteria inklusi dikontrol berdasarkan uji analisa multivariat regresi logistik dengan model kerangka konsep etiologik. Data hasil penelitian akan diolah dengan *software SPSS Statistics*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Karakteristik Subjek.** Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO yang dirawat di ruang rawat inap lantai VI, lantai VII dan lantai IX rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 serta terdapat pemeriksaan leukosit yang berjumlah 125 subjek. Sampel uji pada penelitian ini diambil dari populasi yang mendapatkan terapi kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin serta memenuhi kriteria inklusi dan dihitung menggunakan rumus perbedaan dua proporsi yaitu sebanyak 98 subjek. Sisa subjek lainnya yang berjumlah 27 subjek tidak dilibatkan dalam penelitian ini karena subjek tersebut tidak mendapatkan terapi kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin. Karakteristik subjek yang terlibat dalam penelitian ini adalah seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah subjek perempuan yang menderita pneumonia komunitas menduduki posisi terbanyak yaitu mencapai

Tabel 1. Karakteristik subjek.

		n	%
Jenis kelamin	Laki – laki	47	48,0
	Perempuan	51	52,0
Kombinasi antibiotik	Meropenem - Levofloxacin	49	50,0
	Meropenem - Amikasin	49	50,0
LOS	< 5 hari	37	37,8
	> 5 hari	61	62,2
Meropenem - Levofloxacin	Lama rawat < 5 hari	22	44,9
	Lama rawat > 5 hari	27	55,1
Meropenem - Amikasin	Lama rawat < 5 hari	15	30,6
	Lama rawat > 5 hari	34	69,4
Penurunan leukosit	≥ 10%	61	62,2
	< 10%	37	37,8
Meropenem - Levofloxacin	Penurunan Leukosit ≥ 10%	30	61,2
	Penurunan Leukosit < 10%	19	38,8
Meropenem - Amikasin	Penurunan Leukosit ≥ 10%	31	63,3
	Penurunan Leukosit < 10%	18	36,7
Variabel Perancu	Geriatric	82	83,7
	Diabetes mellitus	42	42,9
	Imobilisasi	52	53,1

51 subjek (52%) sedangkan subjek laki - laki mencapai 47 subjek (48%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nina Widasari di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dari 68 subjek pneumonia komunitas didapatkan 51,5% subjek perempuan dan 48,5% subjek laki-laki<sup>(12)</sup>. Penelitian lain yang dilakukan oleh Micy Alvinda Sari juga menunjukkan hasil yang sama dimana subjek perempuan yang menderita pneumonia komunitas mencapai 198 subjek (54,25%) sedangkan subjek laki – laki mencapai 167 subjek (45,75%)<sup>(13)</sup>.

Data diatas juga menunjukkan bahwa jumlah subjek usia lanjut (*geriatric*) yang menderita pneumonia komunitas menduduki posisi terbanyak yaitu mencapai 82 subjek (83,7%). Data pada Divisi Geriatric Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI atau RSCM Jakarta juga menunjukkan pneumonia sebagai diagnosis terbanyak di ruang rawat akut geriatric dengan angka kejadian sebesar 52,2%<sup>(14)</sup>. Welte T dan *American Lung Association* juga menuliskan bahwa subjek dengan angka kejadian pneumonia komunitas tertinggi adalah subjek usia lanjut<sup>(15)</sup>. Berbagai faktor dapat meningkatkan risiko usia lanjut mengalami pneumonia, diantaranya perubahan sistem imun, multipatologi, dan penurunan status fungsional<sup>(16)</sup>.

Kemungkinan variabel perancu pada penelitian ini ditinjau berdasarkan pustaka dan mempertimbangkan karakteristik pasien yang dijumpai serta dinilai dapat mempengaruhi LOS, penurunan leukosit

dan hasil penelitian<sup>(17)</sup>. Karakteristik pasien yang dijumpai di rumah sakit “X” antara lain pasien pneumonia komunitas dengan diabetes mellitus, usia lanjut, keterbatasan aktivitas gerak yang umumnya disebabkan karena stroke, ketidakseimbangan elektrolit, parkinson, hipoalbuminemia, pembesaran kelenjar prostat.

Pada penelitian ini terdapat 3 variabel perancu atau komorbid yang banyak ditemukan pada pasien pneumonia komunitas rumah sakit “X”. Variabel perancu ini dinilai dapat mempengaruhi LOS dan penurunan leukosit pasien pneumonia komunitas yang menerima kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin dan kombinasi antibiotika meropenem - amikasin. Variabel perancu tersebut adalah pasien pneumonia komunitas dengan diabetes mellitus (DM), pasien pneumonia komunitas yang berusia lanjut (*geriatric*) dan pasien pneumonia komunitas dengan keterbatasan aktivitas gerak (imobilisasi). Antoni Torres dan ATS tahun 2019 juga menuliskan bahwa kondisi penyerta pada pasien pneumonia komunitas beberapa diantaranya sama seperti variabel perancu dalam penelitian ini<sup>(7,18)</sup>.

**Perbandingan LOS.** Analisa data yang telah dilakukan dengan menggunakan analisa bivariat dan pengontrolan variabel perancu dengan menggunakan analisa multivariat, didapatkan kesimpulan seperti tertera di Tabel 2. Berdasarkan tabel tersebut dijumpai bahwa sebelum dilakukannya pengontrolan terhadap

**Tabel 2. Perbandingan LOS antara kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin.**

		LOS		Nilai p	Unadjusted		Nilai p	Adjusted	
		< 5 hari	> 5 hari		OR	IK95%		OR	IK95%
Kombinasi antibiotik	Meropenem -	22	27	0,211	1,85	0,81 – 4,23	0,161	1,81	0,79 – 4,17
	Levofloxacin	(44,9)	(55,1)						
	Meropenem -	15	34						
	Amikasin	(30,6)	(69,4)						

**Tabel 3. Perbandingan penurunan leukosit antara kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dan meropenem - amikasin.**

		Penurunan Leukosit		Nilai p	Unadjusted		Nilai p	Adjusted	
		≥10%	<10%		OR	IK95%		OR	IK95%
Kombinasi antibiotik	Meropenem -	30 (61,2)	19	1,000	0,92	0,40 – 2,08	0,835	0,92	0,40 – 2,07
	Levofloxacin		(38,8)						
	Meropenem -	31 (63,3)	18						
	Amikasin		(36,7)						

variabel perancu, pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 1,85 kali untuk mengalami *normal stay* (LOS (< 5 hari)) di rumah sakit dibandingkan dengan pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 0,211. Setelah dilakukan pengontrolan terhadap variabel perancu dengan geriatri sebagai variabel perancu yang bermakna dalam mempengaruhi LOS, maka pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 1,81 kali untuk mengalami *normal stay* (LOS (< 5 hari)) di rumah sakit dibandingkan dengan pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 0,161 sehingga secara statistik, hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh antara kombinasi antibiotik dengan LOS setelah mengontrol variabel perancu geriatri, diabetes mellitus, dan imobilisasi.

**Perbandingan Penurunan Leukosit.** Analisa data yang telah dilakukan dengan menggunakan analisa bivariat dan pengontrolan variabel perancu dengan menggunakan analisa multivariat, didapatkan kesimpulan seperti pada Tabel 3. Berdasarkan tabel tersebut dijumpai bahwa sebelum dilakukannya pengontrolan terhadap variabel perancu, pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 0,92 kali untuk mengalami penurunan leukosit ≥10% dibandingkan dengan pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 1,000. Setelah dilakukan pengontrolan terhadap variabel perancu, maka pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin memiliki kecenderungan 0,92 kali untuk mengalami penurunan leukosit ≥10% dibandingkan dengan pemberian kombinasi

antibiotika empiris meropenem - amikasin dengan nilai p 0,835 sehingga secara statistik, hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh antara kombinasi antibiotik dengan penurunan leukosit ≥10% setelah mengontrol variabel perancu geriatri, diabetes mellitus, dan imobilisasi. Geriatri, diabetes mellitus dan imobilisasi merupakan variabel perancu yang tidak bermakna dalam mempengaruhi penurunan leukosit ≥10%.

**Pembahasan.** Meropenem merupakan antibiotika golongan karbapenem yang memiliki aktifitas spektrum yang luas termasuk terhadap Gram positif anaerob dan aerob dan bakteri Gram negatif dengan mekanisme kerja menghambat pembentukan dinding sel bakteri<sup>(21,22)</sup>. Levofloxacin merupakan antibiotika golongan fluorokuinolon yang aktif terhadap organisme Gram positif dan Gram negatif dengan mekanisme kerja menghambat DNA gyrase, sehingga merusak DNA bakteri<sup>(23,24)</sup>. Amikasin merupakan antibiotika golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisidal dan terutama aktif terhadap kuman bakteri gram negatif termasuk terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dengan mekanisme kerja mengikat subunit 30S ribosom dan menghambat sintesis protein bakteri<sup>(19,25)</sup>.

Kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin merupakan kombinasi antibiotika yang dapat diberikan pada pasien pneumonia<sup>(1,2)</sup>. Kombinasi tersebut memiliki tujuan untuk meningkatkan efek sinergisitas dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroba terutama terhadap *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(3,4)</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan kuman penyebab terbanyak dari kasus pneumonia komuniti dan pneumonia di rumah sakit serta jumlah antibiotika yang resisten terhadap kuman ini semakin meningkat<sup>(5)</sup>. PDPI



menyatakan bahwa *Pseudomonas aeruginosa* merupakan salah satu jenis kuman yang menjadi penyebab kegagalan dalam pengobatan sehingga menjadi pertimbangan khusus dalam tatalaksana terapi pneumonia komunitas<sup>(6,7)</sup>.

Kombinasi antibiotika meropenem - levofloxacin atau meropenem - amikasin tersebut memiliki mekanisme kerja obat yang berbeda namun saling mendukung. Meropenem menghambat pembentukan dinding sel bakteri Gram negatif sehingga memfasilitasi levofloxacin atau amikasin untuk masuk ke dalam periplasma<sup>(4)</sup>. Amikasin terdistribusi utama ke cairan ekstraseluler (sangat hidrofilik), menembus plasenta, penetrasi baik ke sawar darah otak hanya ketika ada inflamasi (melebihi konsentrasi hambat minimal umumnya)<sup>(19)</sup>. Levofloxacin memiliki penetrasi jaringan yang sangat baik ke paru-paru, selaput otak, dan tulang serta memiliki nefrotoksitas minimal dibandingkan dengan amikasin<sup>(4)</sup>.

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa tidak terdapat pengaruh dari pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS & penurunan leukosit pada pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO di rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 dengan menggunakan statistik setelah mengontrol variabel perancu. Sebuah penelitian yang dikumpulkan oleh Pranita, dkk secara in vitro dari 12 isolat klinis *P. aeruginosa* juga menunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya perbedaan dalam tingkat sinergisitas antara kombinasi  $\beta$ -laktam - aminoglikosida dan  $\beta$ -laktam - fluorokuinolon, dengan persentase efek sinergis berkisar antara 58% hingga 79%<sup>(4)</sup>. Ditinjau dari sisi efek samping obat, pemberian amikasin yang merupakan golongan aminoglikosida memiliki efek gangguan vestibuler dan pendengaran, serta nefrotoksitas dengan angka kejadian 1-10%, sehingga pemberian pada pasien usia lanjut perlu pemantauan ketat dan perhitungan dosis yang tepat<sup>(19)</sup>.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Bliziotis, dkk menyatakan bahwa pada pasien dengan infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, pilihan antara terapi  $\beta$ -laktam tunggal dengan terapi kombinasi antara aminoglikosida atau fluorokuinolon tidak mempengaruhi keberhasilan terapi secara signifikan, atau jika ada perbedaan, itu tidak cukup untuk diidentifikasi menggunakan ukuran sampel pada penelitiannya<sup>(26)</sup>. Di Indonesia dan di rumah sakit "X" belum ada penelitian yang spesifik dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh dari pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap penurunan leukosit pada pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO.

## SIMPULAN

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa tidak terdapat pengaruh dari pemberian kombinasi antibiotika empiris meropenem - levofloxacin dengan meropenem - amikasin terhadap LOS & penurunan leukosit pada pasien pneumonia komunitas stratifikasi tipe III RASPRO di rumah sakit "X" dari Januari 2018 hingga Desember 2019 dengan menggunakan statistik setelah mengontrol variabel perancu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. RS "X". Panduan Penggunaan Antibiotik. 2nd ed. Jakarta: RS "X"; 2017.
2. Irwanto R. Konsep RASPRO: Metode Tataguna Antibiotik Bijak Dalam Rangka Menjalankan Fungsi PPRA di Rumah Sakit.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 63(5):e61-111.
4. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2012. 25(3):450-70.
5. Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in pneumonia at a single university hospital center in Germany over a 10-year period. *Plos one*. 2015. 10(10).
6. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia Komunitas*. 2003. 1-24.
7. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia Komunitas edisi II*. 2014. 1-52.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File Jr TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases*. 2007.44(Supplement\_2):27-72.
9. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019. 200(7):e45-67.
10. Aliberti S, Blasi F, Zanaboni AM, Peyrani P, Tarsia P, Gaito S, Ramirez JA. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2010. 36(1):128-34.

11. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia, Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. 163:1730-54.
12. Widasari N. Pola Derajat Keparahan Pneumonia dan Terapi Antibiotik Empirik pada Pasien Community-acquired Pneumonia (CAP) yang Dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2014.
13. Sari MA, Raveinal R, Noverial N. Derajat Keparahan Pneumonia Komunitas pada Geriatri Berdasarkan Skor CURB-65 di Bangsal Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang Tahun 2016. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018. 7(1):102-7.
14. Center for Research Integrated Development of Tropical Health and Infectious Diseases [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 12]. Available from: [http://tropicinfection.ui.ac.id/data/index.php?uPage=dashboard.grafik\\_det\\_g&smod=dashboard&sp=public&idpenelitian=8850](http://tropicinfection.ui.ac.id/data/index.php?uPage=dashboard.grafik_det_g&smod=dashboard&sp=public&idpenelitian=8850)
15. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012. 67(1):71-9.
16. Mulyana R. Terapi Antibiotika pada Pneumonia Usia Lanjut. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019. 8(1):172-7.
17. Cabre M, Bolivar I, Pera G, Pallares R. Factors influencing length of hospital stay in community-acquired pneumonia: a study in 27 community hospitals. *Epidemiology & Infection*. 2004. 132(5):821-9.
18. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013. 68(11):1057-65.
19. Medscape. Amikacin [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/amikin-amikacin-342516>
20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2406 Tahun 2011 tentang Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik. 2011
21. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Antibiotik Beta-laktam Lain [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/512-sefalosporin-dan-antibiotik-beta-laktam-lainnya/5122>
22. Medscape. Meropenem [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/merrem-iv-meropenem-342565#10>
23. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Kuinolon [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/516-kuinolon>
24. Medscape. Levofloxacin [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/levaquin-levofloxacin-systemic-levofloxacin-342532>
25. Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI). Aminoglikosida [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-5-infeksi/51-antibakteri/514-aminoglikosida>
26. Bliziotis IA, Petrosillo N, Michalopoulos A, Samonis G, Falagas ME. Impact of definitive therapy with beta-lactam monotherapy or combination with an aminoglycoside or a quinolone for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *PLoS One*. 2011. 6(10):e26470.

## **Analisis Efektivitas Biaya Haloperidol-Chlorpromazine dengan Haloperidol-Risperidone pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor**

### **(Cost Effectiveness Analysis Haloperidol-Chlorpromazine and Haloperidol-Risperidone For Treatment of Schizophrenia Patients at dr. H. Marzoeki Mahdi Hospital Bogor)**

FITRIANI PUTRI<sup>1\*</sup>, DELINA HASAN<sup>1,2</sup>, AHMAD FUAD AFDHAL<sup>1</sup>, LAHARGO KEMBAREN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Pancasila, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta

<sup>3</sup>Ruang Rawat Inap, Rumah Sakit dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor

Diterima: 30 Agustus 2020, Disetujui: 27 Oktober 2020

**Abstrak:** Skizofrenia merupakan penyakit yang membutuhkan waktu perawatan cukup lama yang berdampak pada penggunaan obat dan biaya dalam jangka panjang. Oleh karena itu perlu mencari alternatif obat yang efektif dan efisien dengan menggunakan metode farmakoekonomi yaitu analisis efektivitas biaya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui obat mana dari kedua obat kombinasi tersebut yang efektif dan efisien untuk pengobatan pasien skizofrenia di RS. Marzoeki Mahdi Bogor. Metode penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, besar sampel dalam penelitian ini 90 pasien skizofrenia yang diperoleh dari rekam medis pasien dan data yang dikumpulkan dengan cara prospektif dari rumah sakit dr. H. Marzoeki Mahdi tahun 2019. Sampel dibagi menjadi dua kelompok sama banyak, kelompok satu mendapatkan haloperidol - chlorpromazine dan kelompok kedua mendapatkan haloperidol - risperidone. Parameter efektivitas yang digunakan dalam penelitian ini adalah nilai GAF (*Global Assessment of Functioning*). Hasil penelitian menunjukkan kombinasi haloperidol - risperidone lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi haloperidol - risperidone, ini dibuktikan dengan peningkatan nilai GAF pasien sebesar 95,5 % (43 pasien) dengan rata-rata selisih nilai GAF awal dan GAF akhir sebesar 6.89, sedangkan kombinasi haloperidol - chlorpromazine sebesar 93,3 % (42 pasien) dengan rata-rata selisih nilai GAF awal dan GAF akhir sebesar 5.84. Nilai ACER dari haloperidol-chlorpromazine adalah Rp.6,587,753 dan nilai ACER untuk kombinasi haloperidol - risperidone Rp. 6,148,897. Kesimpulan, kombinasi haloperidol - risperidone lebih *cost effective* ( $p < 0.05$ ) dibandingkan kombinasi haloperidol -chlorpromazine.

**Kata kunci:** Skizofrenia, antipsikotik kombinasi, haloperidol, chlorpromazine, risperidone, efektif dan efisien.

**Abstract:** Schizophrenia is a disease that requires a long treatment time, this will have an impact on drug use and costs in the long term. Therefore it is necessary to find an alternative drug that is effective and efficient by using pharmacoeconomics methods, that is cost-effectiveness analysis. The purpose of this study was to determine which of the two combination drugs was effective and efficient for the treatment of schizophrenic patients in hospital Marzoeki Mahdi Bogor. This research method used cross sectional design, the sample size in this study was 90 schizophrenic patients obtained from patient medical records and data collected prospectively from dr. H. Marzoeki Mahdi in 2019. Samples were divided equally into two groups, one group received haloperidol - chlorpromazine and the second group received haloperidol - risperidone. The effectiveness parameter used in this study is the GAF (Global Assessment of Functioning) value. The results showed that the combination of haloperidol - risperidone was more effective than the combination of haloperidol - risperidone, this was evidenced by an increase in the patients GAF value by 95.5% (43 patients) with an average difference between the initial and final GAF values of 6.89, while the combination of haloperidol - chlorpromazine amounted to 93.3% (42 patients) with an average difference between the initial and final GAF values of 5.84. The ACER value of haloperidol - chlorpromazine is Rp. 6,587,753 and the ACER value for the haloperidol - risperidone combination is Rp. 6,148,897. In conclusion, the haloperidol - risperidone combination is more cost effective ( $p < 0.05$ ) than the haloperidol - chlorpromazine combination.

**Keywords:** Schizophrenia, combination antipsychotic, haloperidol, chlorpromazine, risperidone, effective and efficient.

---

\*Penulis korespondensi  
email: triany8899@yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

KESEHATAN jiwa masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan yang signifikan di dunia, termasuk di Indonesia<sup>(1)</sup>. Data Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi gangguan jiwa berat, seperti skizofrenia mencapai sekitar 400.000 orang atau sebanyak 0,17%<sup>(2)</sup>. Pada 2018 data Riskesdas menunjukkan bahwa proporsi gangguan jiwa meningkat cukup signifikan jika dibandingkan dengan data Riskesdas 2013, naik dari 0,17% menjadi 0,7%<sup>(3)(4)</sup>. Jumlah kasus gangguan jiwa terus bertambah di Indonesia yang berdampak pada penambahan beban negara dan penurunan produktivitas manusia untuk jangka panjang karena adanya berbagai faktor biologis, psikologis dan sosial serta keanekaragaman penduduk<sup>(5)</sup>.

Skizofrenia juga merupakan salah satu penyakit yang paling menantang untuk diobati karena heterogenitas respons klinis terhadap pengobatan, kepatuhan yang rendah, dan rendahnya tingkat ketekunan pengobatan. Kurangnya kepatuhan terhadap pengobatan antipsikotik telah terbukti meningkatkan risiko kekambuhan dan rawat inap<sup>(6)</sup>. Pengobatan pasien skizofrenia saat ini sudah mengalami banyak kemajuan. Hal ini didukung dengan adanya perkembangan dalam terapi psikofarmaka dan psikososial. Target terapi pun sudah berpindah, dari hanya mengendalikan gejala psikosis menjadi perbaikan fungsi dan sosial serta pekerjaan<sup>(7)</sup>.

*American Psychiatric Association* (APA) merekomendasikan antipsikotik sebagai terapi pengobatan utama untuk skizofrenia<sup>(8)</sup>. Terapi farmakologi berupa obat antipsikotik dibagi menjadi dua golongan, yaitu antipsikotik tipikal atau generasi pertama dan antipsikotik atipikal atau generasi kedua<sup>(9)</sup>. Antipsikotik memegang peranan penting dalam mengendalikan gejala skizofrenia di fase akut, maupun untuk mencegah kekambuhan pada fase *maintenance*<sup>(10)</sup>.

Terapi antipsikotik kombinasi lebih banyak digunakan bila dibandingkan dengan terapi antipsikotik tunggal. Antipsikotik haloperidol dan risperidone merupakan antipsikotik tunggal yang paling banyak digunakan sedangkan terapi antipsikotik kombinasi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi haloperidol dan chlorpromazine<sup>(11)</sup>. Penanganan yang tepat pada kasus skizofrenia sangatlah penting, dimana pengobatan skizofrenia ini memerlukan pemantauan efektivitas, keamanan pengobatan, serta pertimbangan biaya karena dilakukan dalam jangka waktu yang panjang<sup>(12)</sup>.

Hasil Penelitian yang dilakukan yang dilakukan oleh Ni Luh di RSJD Surakarta mengatakan bahwa kelompok terapi kombinasi tipikal dan atipikal (chlorpromazine-risperidone) lebih *cost-effective* dibandingkan kelompok antipsikotik kombinasi tipikal (chlorpromazine - haloperidol)<sup>(13)</sup>. Berdasarkan uraian jurnal penelitian yang ada maka pemberian terapi pengobatan yang digunakan oleh pasien tentu akan berdampak pada besarnya biaya pengobatan yang harus dikeluarkan oleh pasien. Mengingat terapi antipsikotik terhadap pasien skizofrenia membutuhkan waktu lama dengan biaya terapi yang cukup tinggi, maka diperlukan penelitian tentang Analisis Efektivitas Biaya (*Cost Effectiveness Analysis*) untuk mengetahui efektivitas biaya yang dikeluarkan pasien khususnya untuk terapi antipsikotik kombinasi haloperidol–chlorpromazine (HP-CPZ) dengan antipsikotik kombinasi haloperidol–risperidone (HP-RIZ) pada pasien skizofrenia rawat inap di Rumah Sakit dr.H.Marzoeki Mahdi Bogor.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Sumber data penelitian diperoleh dari data rekam medis, dokumen keuangan, antara lain: biaya obat, biaya konsultasi dokter, biaya ruang rawat inap, biaya administrasi pasien skizofrenia rawat inap di RS dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor dari bulan Mei-Juli 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi.

**METODE.** Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode farmakoeкономи yaitu analisis efektivitas biaya dengan rancangan *Cross Sectional* dari data rekam medis pasien skizofrenia rawat inap di RS dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor.

Sampel penelitian ini adalah pasien skizofrenia rawat inap yang mendapatkan terapi kombinasi antipsikotik kombinasi haloperidol - chlorpromazine dengan haloperidol - risperidone di RS. dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor dari bulan Mei - Juli 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi yaitu pasien yang Pasien skizofrenia yang mendapat pengobatan terapi obat antipsikotik kombinasi haloperidol - chlorpromazine dan antipsikotik kombinasi haloperidol – risperidone, pasien yang berusia 18 tahun atau lebih dan dirawat di rawat inap RS. dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor. Kriteria eksklusi yaitu pasien hamil, pasien pulang paksa, pasien meninggal dunia selama masa perawatan, data status pasien yang tidak lengkap, hilang, tidak jelas dan tidak terbaca.

Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan uji hipotesis perbedaan dua populasi untuk perhitungan besar sampel dan pada penelitian ini sampel yang digunakan sebanyak 90 rekam medis yang terdiri dari 45 rekam medis pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi haloperidol - chlorpromazine dan 45 rekam medis pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi haloperidol - risperidone.

**Teknik Pengumpulan Data.** Data pasien pada penelitian ini diperoleh dari rekam medis pasien skizofrenia rawat inap yang mendapatkan terapi antipsikotik kombinasi haloperidol - chlorpromazine dengan haloperidol - risperidone di RS. dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor dari bulan Mei - Juli 2019. Data tersebut dimasukkan dalam lembar pengumpulan data yang meliputi antara lain: 1) Data demografi yaitu informasi tentang karakteristik pasien yang meliputi : umur, jenis kelamin, status pernikahan, tingkat pendidikan, nilai *Global Assessment of Functioning* (GAF), nama obat, dosis dan interval pemberian). 2) Data biaya terdiri dari biaya langsung yang diperoleh dari dokumen keuangan yang meliputi: biaya obat, biaya laboratorium, biaya konsultasi dokter, biaya administrasi dan biaya ruang perawatan.

Data hasil penelitian ditabulasi berdasarkan analisis deskriptif. Hubungan antara variabel dianalisis menggunakan uji *Mann Whitney* kemudian dilakukan analisa farmakoekonomi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan Nomor: KET - 972 / UN2. F1 / Etik / PPM.00.02/2019 telah memberikan keterangan lolos kaji etik untuk penelitian ini.

**Karakteristik Subyek Penelitian.** Pada Tabel 1. menunjukkan bahwa karakteristik pasien skizofrenia rawat inap di Rumah Sakit dr. H. Marzoeki Mahdi Bogor periode bulan Mei - Juli 2019 didominasi oleh pasien dengan kelamin laki-laki berjumlah 50 orang (55,6 %), sedangkan pasien perempuan hanya berjumlah 40 orang (44,4%), hal ini disebabkan karena perjalanan penyakit skizofrenia pada laki-laki lebih buruk dibandingkan pada penderita perempuan sehingga cepat terlihat gejalanya pada penderita laki-laki. Faktor genetik serta faktor lingkungan atau pengaruh dari dalam diri sendiri menjadi penyebab dari jumlah pasien skizofrenia lebih banyak diderita oleh laki-laki dibandingkan perempuan<sup>(14)</sup>.

Berdasarkan wawancara peneliti dengan perawat rawat inap pasien skizofrenia, dimana jenis kelamin

laki-laki lebih banyak menjalani rawat inap dirumah sakit hal ini disebabkan karena laki-laki memiliki agresifitas sangat tinggi, sehingga sulit ditangani jika hanya dirawat dirumah, sedangkan agresifitas pada penderita skizofrenia perempuan masih dapat ditangani oleh keluarga dirumah sehingga penderita skizofrenia perempuan cenderung dirawat dirumah<sup>(15)</sup>. Usia pasien skizofrenia terbanyak pada usia 30-39 tahun yaitu sebanyak 37 orang (41,1%). Hal ini disebabkan pada usia muda dan pada usia produktif terdapat faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi perkembangan emosional, sedangkan pada usia tua lebih banyak dipengaruhi oleh biologis pasien<sup>(16)</sup>. Gangguan jiwa skizofrenia biasanya muncul pada masa remaja atau belum menikah, sehingga pasien perlu pengobatan dalam jangka waktu lama karena skizofrenia bersifat kronis sehingga kemampuannya membangun relasi dengan baik (misalnya untuk menikah) cenderung terganggu<sup>(17)</sup>.

Tabel 1. menunjukkan status pernikahan pasien skizofrenia yang terbanyak adalah status belum menikah yaitu 40 orang (44,4%). Hal ini sesuai dengan literatur bahwa skizofrenia lebih banyak dijumpai pada orang yang tidak kawin (18). Untuk jenjang pendidikan pasien skizofrenia yang terbanyak adalah SMA sebanyak 44 orang (48,9%), Jenjang pendidikan yang terbanyak kedua adalah SMP yaitu 23 orang (25,6%). Hal ini berkaitan dengan onset dari skizofrenia antara 15-25 dan 25-35 tahun. Oleh karena itu, pada usia tersebut pasien yang terkena skizofrenia sulit untuk meneruskan ke jenjang pendidikan formal yang lebih tinggi lagi<sup>(18)</sup>. Distribusi pekerjaan pasien yang terbanyak pada penelitian ini adalah tidak bekerja yaitu 65 orang (72,2%). Selain kurangnya motivasi diri yang disebabkan karena adanya gejala negatif, stigmatisasi dan diskriminasi pada penyandang gangguan jiwa dapat menghalangi mereka untuk berintegrasi ke dalam masyarakat, karena sering mendapatkan ejekan, serta isolasi sosial dan ekonomi. Oleh karena itu, kondisi ini membatasi hak berpendapat dan hak memperoleh pekerjaan<sup>(15)</sup>.

**Distribusi Efektivitas terhadap Kelompok Terapi.** Pada Tabel 2. dapat dilihat bahwa dari total 90 pasien terdapat 43 pasien (95,6 %) dengan terapi kombinasi antipsikotik HP-RIZ yang memiliki peningkatan nilai GAF akhir atau dikatakan efektif dan terdapat 2 pasien yang tidak mengalami peningkatan nilai GAF akhir (tidak efektif). Sedangkan pada terapi antipsikotik kombinasi HP-CPZ terdapat 42 pasien efektif dan 2 pasien yang tidak efektif. Dengan demikian efektifitas terapi kombinasi HP-RIZ lebih tinggi dari pada kombinasi HP-CPZ.

**Tabel 1. Karakteristik pasien skizofrenia.**

No.	Variabel	N	%
1	Jenis Kelamin		
	· Laki-laki	50	55,6
	· Perempuan	40	44,4
2	Usia		
	· 18-29 Tahun	12	13,3
	· 30-39 Tahun	37	41,1
	· 40-49 Tahun	30	33,3
	· 50-59 Tahun	11	12,2
3	Status Merital		
	· Menikah	39	43,3
	· Belum Menikah	40	44,4
	· Bercerai	11	12,2
4	Pendidikan		
	· Tidak Sekolah	3	3,3
	· SD	13	14,4
	· SMP	23	25,6
	· SMA	44	48,9
	· PT	7	7,8
5	Pekerjaan		
	· Buruh Harian	1	1,1
	· Ibu Rumah Tangga	10	11,1
	· Pegawai Swasta	8	8,9
	· Tidak Bekerja	65	72,2
	· Wiraswasta	6	6,7

**Tabel 2. Distribusi efektivitas terhadap kelompok terapi.**

Terapi	Efektivitas		Total
	Efektif	Tidak Efektif	
· HP-CPZ	42 (93,3%)	3 (6,7%)	45 (100%)
· HP-RIZ	43 (95,6%)	2 (4,4%)	45 (100%)

**Penilaian Klinis Terhadap Parameter GAF.**

Hasil terapi dianalisis berdasarkan data klinis berupa perubahan nilai GAF. Uji normalitas data dilakukan terhadap variabel perubahan GAF awal dan perubahan GAF akhir. Pada Tabel 3. memperlihatkan bahwa pasien dengan terapi HP-CPZ mempunyai rata-rata perubahan nilai GAF awal sebesar 7,53. Sedangkan pasien dengan terapi HP-RIZ memiliki perubahan nilai GAF awal yang lebih tinggi yakni rata-rata 9,35. Dari hasil uji statistik menggunakan *Mann Whitney* dapat kita simpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara rata-rata perubahan nilai GAF awal dari terapi HP-CPZ dibandingkan HP-RIZ dengan *P-Value* = 0,009.

Pada pasien dengan terapi HP-CPZ, perubahan GAF akhir rata-rata adalah sebesar 1.68, sedangkan pasien dengan terapi HP-RIZ memiliki perubahan nilai GAF akhir rata-rata yang lebih tinggi yakni 2.46. Sementara dari hasil uji statistik menggunakan *Mann Whitney* dapat kita simpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara rata-rata perubahan nilai GAF akhir terapi HP-CPZ lebih rendah dibandingkan dengan HP-RIZ dengan *P-Value* = 0,000. Dari rata-rata perubahan nilai GAF akhir terlihat bahwa kombinasi antipsikotik HP-RIZ lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi antipsikotik HP-CPZ.

**Tabel 3. Distribusi hasil rata-rata (mean) perubahan nilai GAF.**

Terapi	Jumlah sample (N)	Mean perubahan nilai GAF awal	Mean perubahan nilai GAF akhir	P - value perubahan nilai GAF awal	P - value perubahan nilai GAF akhir	Normalitas	Uji
HP- CPZ	45	7,53	1,68	0,009	0,000	Tidak Normal	<i>Mann Whitney</i>
HP – RIZ	45	9,35	2,46			Tidak Normal	<i>Mann Whitney</i>

**Analisa Biaya Pengobatan.** Analisa efektivitas biaya (*unit cost*) diperoleh dengan membandingkan *total cost* dengan efektivitas terapi yang didapat (*output*). *Total Cost* adalah penggabungan dari total biaya langsung dan biaya tidak langsung. Didalam penelitian ini peneliti tidak memperhitungkan tentang biaya tidak langsung hal ini untuk memperkecil bias didalam hasil penelitian.

**Biaya Langsung (*Direct Cost*).** Hasil distribusi biaya langsung dapat dilihat pada Tabel 4, total biaya langsung tertinggi adalah pada penggunaan Kombinasi HP-CPZ sebesar Rp 276.685.613 sedangkan total biaya langsung penggunaan HP-RIZ lebih rendah

yaitu sebesar Rp 264.402.574, hal ini dikarenakan lama perawatan pada pasien yang menggunakan terapi obat kombinasi HP-CPZ lebih lama bila dibandingkan dengan pasien yang menggunakan terapi obat HP-RIZ.

Dari hasil distribusi rata-rata biaya langsung, total rata-rata biaya langsung tertinggi adalah pada penggunaan Kombinasi HP-CPZ sebesar Rp 6.148.569 sedangkan total rata-rata biaya langsung penggunaan HP-RIZ lebih rendah yaitu sebesar Rp 5.875.613. Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa kombinasi antipsikotik HP-RIZ lebih efisien dibandingkan dengan HP-CPZ.

**Tabel 4. Distribusi komponen biaya langsung pada terapi skizofrenia.**

Komponen Biaya	Total Biaya HP-CPZ	Total Biaya HP-RIZ	Rata-Rata Biaya HP-CPZ	Rata-Rata Biaya HP-RIZ
Biaya Obat	4.571.863	3.860.524	101.597	85.789
Biaya Laboratorium	14.920.000	13.848.000	331.556	307.733
Biaya Kamar	212.433.750	201.868.050	4.720.750	4.485.957
Biaya Dokter	44.760.000	44.826.000	994.667	996.133
Total Biaya	276.685.613	264.402.574	6.148.569	5.875.613

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fina, dkk (2017) dimana total biaya langsung tertinggi adalah penggunaan kombinasi HP-CPZ yaitu sebesar Rp 1.208.293 dengan lama hari perawatan selama 4,1 hari, sedangkan total biaya langsung penggunaan RIZ-CLO lebih rendah yaitu Rp. 1.188.169 dengan lama hari perawatan selama 3,5 hari<sup>(19)</sup>. Hal ini disebabkan karena rata-rata biaya langsung kelompok terapi tipikal (HP-CPZ) jauh lebih tinggi. Besarnya biaya kelompok terapi haloperidol-chlorpromazine (HP-CPZ) salah satunya dikarenakan penggunaan obat-obat untuk mengatasi efek samping dari kombinasi tipikal tersebut. Dipengaruhi juga dengan biaya rawat pasien dan biaya dokter dimana

kelompok kombinasi tipikal mempunyai lama perawatan lebih lama dibandingkan lama rawat kombinasi atipikal (RIZ-CLO), sehingga rata-rata biaya keseluruhan kombinasi tipikal lebih tinggi. Pada penelitian terdahulu disebutkan bahwa penggunaan antipsikotik atipikal berhubungan dengan tingginya biaya obat. Dalam hasil penelitian tersebut juga disebutkan bahwa perbedaan biaya perawatan secara total lebih berhubungan dengan lamanya masa rawat inap pasien dari pada biaya obat<sup>(20)</sup>.

Salah satu hal yang dapat menghambat pengobatan pada pasien skizofrenia adalah adanya efek samping obat yang dapat menghambat kesembuhan pasien. Suatu penelitian menunjukkan bahwa pasien yang

menerima teapi antipsikotik tipikal beresiko mengalami efek samping ekstrapiramidal yang lebih tinggi daripada yang menerima antipsikotik atipikal dimana efek samping ekstrapiramidal akan menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien sehingga pasien akan dirawat lebih lama dirumah sakit<sup>(21)</sup>.

### Perhitungan *Cost Effectiveness Analysis*.

Efektivitas terapi pada pasien skizofrenia rawat inap dengan menggunakan terapi obat antipsikotik kombinasi antipsikotik HP-CPZ dan kombinasi HP-RIZ di Rumah Sakit Dr. H. Marzoeqi Mahdi Bogor. Hasil perhitungan dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5. Hasil perhitungan *unit cost*/ACER (*Average Cost Effectiveness Analysis*) terapi obat antipsikotik kombinasi HP-CPZ dan kombinasi HP-RIZ.**

Terapi	Jumlah pasien	Efektif	Tidak efektif	Total biaya (Rp)	Unit cost/ACER
HP- CPZ	45	42	3	276.685.613	6.587.753
HP – RIZ	45	43	2	264.402.574	6.148.897

Berdasarkan perhitungan *unit cost* / ACER (*Average Cost Effectiveness Analysis*) dari efektivitas terapi pada pasien skizofrenia yang menggunakan kombinasi HP-RIZ adalah Rp 6.148.897 lebih rendah dibandingkan dengan *unit cost* yang menggunakan kombinasi HP-CPZ yakni sebesar Rp 6.587.753.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ni Luh (2017) dimana kelompok terapi kombinasi tipikal dan atipikal (chlorpromazine - risperidone) mempunyai nilai ACER yang lebih rendah yaitu sebesar Rp. 844.420 dibandingkan dengan kelompok terapi kombinasi tipikal (chlorpromazine - haloperidol) Rp 2.680.268, sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok antipsikotik kombinasi tipikal dan atipikal (chlorpromazine - risperidone) lebih *cost-effective* dibandingkan kelompok antipsikotik kombinasi tipikal (chlorpromazine - haloperidol)<sup>(13)</sup>.

Berdasarkan hasil dari tujuan farmakoekonomi

yang digambarkan dengan *Cost-effectiveness Grid* (Gambar 1.) didapatkan terapi yang menggunakan kombinasi antipsikotik HP-RIZ (berada pada sel G) memiliki biaya terapi yang lebih rendah tetapi mempunyai efektivitas lebih tinggi (dengan *total cost* Rp 264.402.574 dengan jumlah pasien yang mengalami perubahan nilai GAF sebanyak 43 pasien), dibandingkan kombinasi antipsikotik HP-CPZ sedangkan penggunaan kombinasi antipsikotik HP-CPZ (berada pada sel C) mempunyai biaya terapi lebih tinggi dan efektivitas lebih rendah (dengan *total cost* Rp 276.685.613 dengan jumlah pasien yang mengalami perubahan nilai GAF sebanyak 42 pasien) dibandingkan kombinasi HP-RIZ. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi skizofrenia menggunakan kombinasi HP-RIZ lebih *cost effective* dibandingkan kombinasi HP-CPZ, sehingga dapat direkomendasikan sebagai pilihan terapi untuk pasien skizofrenia.

		Biaya kombinasi antipsikotik haloperidol - chlorpromazine relatif terhadap antipsikotik kombinasi haloperidol - risperidone		
		Lebih rendah	Sama	Lebih tinggi
Efektivitas kombinasi antipsikotik haloperidol-chlorpromazine relatif terhadap antipsikotik kombinasi haloperidol-risperidone	Lebih rendah	A (Lakukan RIEB)	B	C (Kombinasi HP-CPZ)
	Sama	D	E	F
	Lebih tinggi	G (Kombinasi HP-RIZ)	H	I (Lakukan RIEB)

**Gambar 1. *Cost-effectiveness grid*.**

**Keterangan:** Daerah D, G, H menunjukkan hasil dominan, pasti terpilih tidak perlu dilakukan RIEB; Daerah B, C, F menunjukkan hasil didominasi, tidak perlu dipertimbangkan sebagai alternatif, sehingga tidak perlu diikutsertakan dalam perhitungan RIEB; Daerah E menunjukkan hasil seimbang, masih mungkin dipilih jika lebih mudah dilakukan /mudah diperoleh/memungkinkan untuk ditaat oleh pasien; Daerah A, I harus mengitung RIEB (*Ratio Inkremental Efektivitas Biaya*), untuk melakukan pemilihan perlu dilakukan perhitungan RIEB.



## SIMPULAN

Kombinasi antipsikotik yang paling efektif untuk meningkatkan nilai GAF (Global Assessment of Functioning) adalah kombinasi haloperidol-risperidone yaitu sebanyak 43 pasien dengan rata-rata selisih nilai GAF Awal dan GAF Akhir sebesar 6.89. Rata-rata biaya dari *total cost* yang menggunakan antipsikotik kombinasi haloperidol-risperidone lebih rendah (lebih efisien) dibandingkan dengan pasien yang menggunakan antipsikotik kombinasi haloperidol-chlorpromazine. Oleh karena itu, antipsikotik kombinasi haloperidol-risperidone dapat di rekomendasikan sebagai pilihan terapi antipsikotik untuk pasien skizofrenia karena kombinasi ini lebih *cost effective* ( $p < 0.05$ ) dibandingkan antipsikotik kombinasi haloperidol-chlorpromazine.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peran keluarga dukung kesehatan jiwa masyarakat [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 16]. P. 20–1. Available from: <http://www.depkes.go.id>
2. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Potret Sehat Indonesia dari Riskesdas 2018 p. 1–9. Available from: [www.depkes.go.id](http://www.depkes.go.id)
4. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama Riskesdas 2018.
5. Ayuningtyas D, Rayhani M. Analisis Situasi Kesehatan Mental Pada Masyarakat Di Indonesia Dan Strategi Penanggulangannya. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*. 2018;9(1):1–10.
6. Meyer K, Pikalov A, Loebel A, Harbor P. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Dovepress Clinical Outcomes Res*. 2013;5:459–70.
7. Henry A, Nasrallah, Steven D, Targum, Rajiv Tandon, Jeffrey S, Mccombs RR. Defining and Measuring Clinical Effectiveness in the Treatment of Schizophrenia. Vol. 56, *Psychiatric Services*. 2005. P. 273–82.
8. Lally J, Maccabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia : a review. *Br Med Bull*. 2015;114(May):169–79.
9. Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P, Avasthi A, Singh OP, Singh B, et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. *Indian Journal Psychiatry* |. 2017;59:19–33.
10. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase : A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. 2012;134(2–3):219–25.
11. Aryani F, Sari O. Gambaran Pola Penggunaan Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia Di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa. *J Manaj dan Pelayanan Farm*. 2015;6, No. 1(p-ISSN: 2088-8139 e-ISSN: 2443-2946):35–40.
12. Sinaga B. *Skizofrenia dan Diagnosis Banding*. Jakarta: FKUI; 2007.
13. Pratiwi NLAG. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Kombinasi Antipsikotik Tipikal Dibandingkan dengan Kombinasi Antipsikotik Tipikal dan Atipikal Pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap di RSJD Surakarta pada Tahun 2016. Universitas Setia Budi Surakarta; 2017.
14. Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H., Eaton, W.W., Mortensen. PB. Parental Age and Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(7):673–8.
15. Fahrul, Mukaddas A, Faustine I. Rasionalitas Penggunaan Antipsikotik pada Pasien Skizofrenia di Instalasi Rawat Inap Jiwa RSD Madani Provinsi Sulawesi Tengah Periode Januari - April 2014. *Online Jurnal Natural Science*. 2014;3(1):40–6.
16. David A. *Buku Saku Psikiatri*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2004.
17. Sira I. Karakteristik Skizofrenia di Rumah Sakit Khusus Aliyang Pontianak Periode 1 Januari – 31 Desember 2009. Naskah Publikasi Program Studi Pendidikan Dokter. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, Pontianak. 2011;3–10.
18. Sadock B.J., Kaplan, H.I. *Sinopsis psikiatri Jilid 1*. Jakarta: Binarupa Aksara; 2010.
19. Aryani F, Heriani D, Nofriyanti, Muharni S. Analisis Efektifitas Biaya dan Terapi Haloperidol-Klorpromazin dan Risperidon-Klozapin pada Pasien Skizofrenia. *Pharmacy*. 14, No. 01(p-ISSN 1693-3591, e-ISSN 2579-910X):98–107.
20. Peiró S, Gómez G, Navarro M, Guadarrama I, Rejas J, Alvarez Díaz A, et al. Length of stay and antipsychotic treatment costs of patients with acute psychosis admitted to hospital in Spain - Description and associated factors - The Psychosp study. *Social Psychiatry Epidemiology*. 2004;39(7):507–13.
21. Fujimaki K, Takahashi T, Morinobu S. Association of typical versus atypical antipsychotics with symptoms and quality of life in schizophrenia. *PLoS One*. 2012;7(5).

## **Analisis Efektivitas Biaya Pengobatan Kombinasi Zidovudin, Lamivudin, Nevirapin dan Kombinasi Tenofovir, Lamivudin, Efavirenz Pada Pasien HIV/AIDS di RSUD Kota Bekasi**

### **(Cost Effectiveness Analysis of Combination Treatment Zidovudin, Lamivudin, Nevirapin and Combination Tenofovir, Lamivudin, Efavirenz HIV/AIDS Patients in Bekasi Hospital)**

YUSI ANGGRIANI<sup>1\*</sup>, FREDRICK D. PURBA<sup>2</sup>, REISE MANNINDA<sup>1</sup>, TARSINAH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Psikologi, Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia

**Diterima 3 September 2020, Disetujui 21 Oktober 2020**

**Abstract:** HIV/AIDS sudah menjadi isu global hampir di semua negara. Regimen terapi dalam pelaksanaan program pemberian terapi ARV/HAART selalu mengalami perubahan. Perubahan regimen terjadi karena alasan klinis, faktor ketersediaan, dan keterjangkauan. Studi farmakoekonomi dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam kebijakan proses pengadaan dan pemilihan regimen terapi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektivitas pengobatan berdasarkan peningkatan CD4 dan analisis efektivitas biaya pengobatan regimen HAART A dan HAART B. Penelitian ini menggunakan metode *observasi cross sectional*. Pengambilan data secara retrospektif dan observasi non eksperimental yang merupakan analisa deskriptif kuantitatif menurut perspektif pasien untuk memperoleh data efektifitas biaya, Data diolah secara statistik dan dianalisis efektivitas biaya pengobatan. Hasil analisis efektivitas biaya (CEA) dari kedua regimen didapatkan bahwa regimen HAART A lebih dominan dibandingkan regimen HAART B dengan perbedaan bermakna  $p < 0,05$ . Regimen HAART A memiliki efektifitas yang lebih baik dari HAART B dengan rasio efektivitas biaya (ACER) pada HAART A sebesar 16.227,4/kenaikan 1 sel CD4, sedangkan rasio efektifitas biaya (ACER) HAART B sebesar 28.330,7/kenaikan 1 sel CD4.

**Kata kunci:** ARV/HAART, HIV/AIDS, analisis efektivitas biaya, CEA, ACER.

**Abstrak:** HIV/AIDS has become a global issue in many countries. The implementation of ARV / HAART programs is always changing, due to clinical reasons, population factors, and affordability. Pharmacoeconomic studies can be one of the considerations in the policy process for procurement and selection of therapy regimens. The aims of this study were to determine the effectiveness of treatment based on CD4 increase and cost effectiveness analysis of HAART A and HAART B treatment regimens. This study used a cross sectional observation method. Retrospective data collection and non-experimental observation where conducted follows by a quantitative descriptive analysis according to the patient's perspective to obtain cost-effectiveness data. Data were statistically analyzed to obtain the cost-effectiveness of treatment. The results showed that the cost-effectiveness analysis (CEA) of two regimens found that HAART A was more dominant than HAART B with a significant difference  $p < 0.05$ . While ACER regimen HAART A (16,227) was greater than the value ACER therapy B (28,330.7).

**Keywords:** ARV/HAART, HIV/AIDS, Cost effectiveness analysis, CEA, ACER.

---

\* Penulis korespondensi,  
e-mail: yusi1777@yahoo.com

## PENDAHULUAN

INFEKSI HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan penyakit yang menyerang sistem imunitas tubuh manusia sehingga rentan terhadap berbagai penyakit AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) yang merupakan manifestasi klinis tahap akhir dari serangan infeksi HIV<sup>(1)</sup>. HIV/AIDS merupakan isu global dimana hampir semua negara diseluruh dunia menghadapi masalah yang sama. HIV/AIDS tidak saja dipandang sebagai penyakit menular namun sudah menjadi permasalahan kesehatan sekaligus masalah sosial masyarakat yang membutuhkan penanganan menyeluruh yang mempertimbangkan segala aspek kehidupan dari segi medis maupun psikososial. Selain itu tentu saja masalah faktor pembiayaan yang harus dipertimbangkan untuk pengendalian<sup>(2)</sup>.

Indonesia memiliki permasalahan yang kompleks dalam menghadapi epidemi HIV/AIDS dengan kondisi geografis dan luasnya wilayah serta keadaan demografi yang dinamis dengan peningkatan urbanisasi yang cepat. Indonesia tercatat sebagai salah satu Negara yang secara global menunjukkan peningkatan jumlah infeksi HIV baru. Proyeksi di masa mendatang menunjukkan bahwa tanpa adanya penguatan lebih lanjut dari respon nasional untuk HIV dan AIDS, maka jumlahnya infeksi baru pada tahun 2030 diperkirakan mencapai lebih dari 40.000<sup>(3)</sup>. Jumlah pasien terinfeksi HIV sampai tahun 2005 tercatat 859 kasus, dan terjadi peningkatan kasus AIDS ditahun 2017 yang tercatat 9.280 kasus. Total jumlah kasus HIV/AIDS sebanyak 280.623 dalam kurun waktu 2005 -2017<sup>(4)</sup>.

Penatalaksanaan pengobatan ARV dilakukan dengan pemberian ARV dalam bentuk kombinasi yang lebih dikenal dengan HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*). Satu regimen HAART terdiri dari 2 ARV NRTI (*Nukleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*) dan 1 ARV NNRTI (*Non Nukleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*). Hal ini disebabkan oleh mudahnya HIV beradaptasi dengan obat ARV, sehingga dengan pemberian ARV tunggal, mudah terjadi resistensi<sup>(5-7)</sup>.

Di RSUD Kota Bekasi regimen terapi ARV yang paling banyak digunakan adalah Tenofovir + Lamivudin + Efavirenz. Hal ini berbeda dengan rumah sakit lainnya di wilayah Bekasi yaitu RSUD Kabupaten Bekasi dan RS Ananda Kota Bekasi dengan penggunaan regimen terbanyak adalah Zidovudin, Lamivudin dan Nevirapin sebagai regimen terapi yang memiliki *cost* efektivitas yang paling baik di Indonesia. Ber-

dasarkan kedua latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian mengenai analisis efektivitas biaya (CEA) dari kombinasi regimen terapi HAART A (Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (AZT(300)/3TC(150) / NVP(200)) dan HAART B Tenofovir + Lamivudin + Efavirenz (TDF(300)/3TC(150)/EFV(600))<sup>(8)</sup>.

Dalam pelaksanaan program pemberian terapi ARV/HAART, jumlah pengguna pada setiap bulannya mengalami perubahan. Perubahan regimen tersebut bisa terjadi karena alasan klinis dan faktor ketersediaan. Untuk menjamin ketersediaan dan keterjangkauan inilah diperlukan studi farmakoekonomi yang dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam kebijakan proses pengadaan dan pemilihan regimen terapi.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* dengan pendekatan pengumpulan data secara retrospektif dan observasi non eksperimental yang merupakan analisa deskriptif kuantitatif menurut perspektif pasien untuk memperoleh data efektivitas biaya. Penelitian dilakukan di Klinik VCT RSUD Kota Bekasi. Profil pengobatan pasien didapat dari pemetaan data yang diperoleh secara retrospektif minimal sejak Maret 2018 sampai Juni 2019. Pengukuran kualitas hidup dilakukan dengan mengobservasi pasien selama 3 bulan pada kunjungan rutin klinik terhadap pasien dengan lama terapi 6 bulan keatas.

Populasi dan Sampel pada penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS yang berobat di Klinik VCT RSUD kota Bekasi pada periode Januari 2019. Kriteria inklusi adalah pasien HIV/AIDS dengan atau tanpa Inspeksi Oportunistik, mendapatkan terapi kombinasi ARV A & B, laki-laki/wanita  $\geq 18$  tahun, sudah menjalani terapi ARV kombinasi A atau B  $\geq 6$  bulan, memiliki data CD4 awal dan CD4 akhir, melakukan kunjungan rutin untuk pemeriksaan dokter setiap bulan pada masa terapi. Kriteria eksklusi adalah wanita hamil, data tidak jelas/tidak lengkap, meninggal/*drop out/switch regimen ARV*, Tingkat *adherence* /tingkat kepatuhan yang buruk.

Pada Periode Januari 2019, tercatat pengguna terapi utama terbanyak adalah regimen TDF(300)/3TC(150)/EFV (600 sejumlah 489 pasien dan pengguna regimen ZDV(300)/3TC(150)/NVP(200) sejumlah 177. Maka dilakukan pengambilan sampel secara purposive sampling terhadap sampel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu sejumlah 65 pasien untuk pengguna HAART A AZT(300)/3TC(150)+NVP(200) dan 179 pasien untuk pengguna HAART B TDF(300)/3TC(150)/EFV(600).

Data profil pengobatan didapatkan dari Pencatatan ARV pasien, data penggunaan obat dan catatan medical record pasien. Untuk data pengguna terapi, efektivitas pengobatan, dan biaya langsung dilakukan secara retrospektif dengan cara pengambilan data menggunakan data sekunder. Analisis efektivitas biaya diperoleh berdasarkan perbandingan nilai ACER antara penggunaan HAART A dan HAART B. ACER merupakan selisih biaya pemberian suatu intervensi dan tanpa adanya intervensi dibagi dengan selisih efektivitas pemberian suatu intervensi dan tanpa adanya intervensi<sup>(9)</sup>. Pengolahan data dilakukan dengan bantuan *tool software SPSS for windows* versi 14.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Efektifitas Pengobatan.** Parameter utama untuk mengukur efektifitas pengobatan dari kedua kelompok pengguna regimen terapi A dan B adalah peningkatan CD4. Peningkatan CD4 merupakan parameter peningkatan daya tahan tubuh. Sehingga dengan meningkatnya CD4 imunitas tubuh juga meningkat & selanjutnya infeksi oportunistik yang kerap menjangkiti pasien HIV/AIDS, akan berkurang kemunculannya bahkan sampai hilang sama sekali. Pada penelitian ini perubahan CD4 diukur dengan melihat adanya perubahan CD4 awal terapi dengan CD4 setelah

pasien menggunakan terapi selama 1 tahun. Perubahan dianggap signifikan bila angka perubahan nilai CD4 meningkatkan imunitas pasien dengan peningkatan klasifikasi tingkat imunodefisiensi pasien berdasarkan nilai CD4<sup>(5,10)</sup>.

Untuk memudahkan pengamatan nilai CD4 diklasifikasikan menjadi skala range sesuai level kategori klasifikasi imunodefisiensi menurut WHO yang dapat mengindikasikan tingkat keparahan imunodefisiensi pasien dewasa. Klasifikasi tingkatan level CD4 menurut WHO adalah sebagai berikut<sup>(3,11)</sup> : (1) CD4 0-199 sel/mm<sup>3</sup>, dikategorikan imunodefisiensi berat. (2) CD4 200-349 sel/mm<sup>3</sup> dikategorikan imunodefisiensi sedang. (3) CD4 350-499 sel/mm<sup>3</sup> dikategorikan imunodefisiensi ringan. (4) CD4 >500sel/mm<sup>3</sup> dikategorikan tidak mengalami imunodefisiensi.

Pada Tabel 1. terlihat bahwa dari kedua regimen terapi terdapat perbedaan baseline pada angka CD4 awal dimana pada kelompok regimen terapi A, sebanyak kurang dari 50% pasien tergolong imunodefisiensi berat yaitu sebanyak 46,2 %, disusul sebanyak lebih dari 35 % pasien dengan imunodefisiensi sedang dan kurang dari 20 % dengan imunodefisiensi ringan dan tidak ada sama sekali pasien tanpa imunodefisiensi. Berbeda dari kelompok A, kelompok regimen terapi B hampir 65% pasien

**Tabel 1. Data Pengaruh Efektifitas Terapi HAART A (Zidovudin, Lamivudin, Nevirapine) & B (Tenovofir, Lamivudin Evafirenz) Terhadap Pasien HIV AIDS**

Parameter	Regimen Terapi A N=65			Regimen Terapi B N=120		
	n	%	mean	n	%	mean
CD4 Awal	65	100	225,7	120	100	184,1
CD4 6 bulan	65	100	325,3	120	100	258,4
Cd4 1 tahun	65	100	399,5	120	100	309,5
Klasifikasi CD4 awal terapi						
0-199	30	46,2	1,72	77	64,2	1,53
200-349	23	35,4		25	20,8	
350-500	12	18,5		16	13,3	
>500	0	0		2	1,7	
Klasifikasi CD4 6 bln setelah terapi ARV						
0-199	9	13,8	2,34	53	44,2	1,83
200-349	25	38,5		34	28,3	
350-1000	31	47,7		33	27,5	
>1000	0	0		0	0	
Klasifikasi CD4 1 tahun setelah terapi ARV						
0-199	3	4,6	2,63	28	23,3	2,08
200-349	18	27,7		48	40	
350-1000	44	67,7		42	35,0	
>1000	0	0		2	1,7	
Perubahan CD4 setelah 6 bulan						
Ada Peningkatan kategori stadium klinis	58	89,2	1,09	98	81,7	1,18
Tidak ada peningkatan kategori stadium klinis	6	9,2		22	18,3	
Perubahan CD4 setelah 1 tahun						
Ada Peningkatan stadium klinis	62	95,4	1,05	109	90,8	1,09
Tidak ada peningkatan stadium klinis	3	4,6		11	9,2	

**Tabel 2. Analisis Biaya pengobatan Regimen terapi A dan B.**

Parameter	Regimen HAART A (Rp)	Regimen Terapi B (Rp)
Rerata Biaya Obat ARV	4.972.320	6.307.807
Rerata Biaya Obat Infeksi Oportunistik	442.870,4	1.130.574
Rerata Biaya Penunjang Medis	626.923,08	751.250
Rerata Biaya Admin & Dokter	460.384,62	579.562,5
Rerata Biaya	6.502.498	8.769.194

**Tabel 3. Rasio Efektifitas Biaya (ACER) Dari Regimen HAART A dan B.**

Regimen	Rerata biaya (Rp)	Rerata CD4	ACER
Regimen HAART A	6.502.498	399,48	16.277,4
Regimen HAART B	8.769.194	309,53	28.330,7

dengan imunodefisiensi berat 20% imunodefisiensi sedang, dan selebihnya berada pada level CD4 berada pada level 350-500 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 13,3% dengan imuno defisiensi ringan serta 1,7% pada level CD4 lebih dari 500 dimana pada tingkatan ini pasien diindikasikan tanpa imunodefisiensi.

Setelah 6 bulan terjadi peningkatan secara bermakna pada kelompok regimen terapi A sebanyak 89,2%, sedangkan pada regimen terapi B peningkatan level imunodefisiensi terjadi sebanyak 81,7%. Berikutnya pada pengamatan setelah 1 tahun peningkatan level imunodefisiensi secara bermakna pada kelompok regimen terapi A terjadi sebanyak 95,4%, sedangkan pada kelompok regimen terapi B terjadi peningkatan sebanyak 90,8%. Dari sini tergambar bahwa regimen terapi A lebih efektif dalam kecepatan meningkatkan level CD4 secara bermakna.

Hasil uji statistik untuk menganalisis apakah ada perbedaan bermakna dari kedua kelompok dalam hal efektifitas. Dari hasil uji Mann Withney didapatkan nilai p dari semua parameter pengukuran < 0,05. Hal ini memperlihatkan bahwa berdasarkan perbedaan mean nilai CD4 awal, 6 bulan dan 1 tahun antara kelompok regimen terapi A dan B bermakna dengan nilai mean CD4 yang meningkat dari waktu ke waktu. Demikian juga pada variabel klasifikasi CD4 menurut tingkat imunodefisiensi tingkat imunitas meningkat pada masing – masing kelompok A dan B dengan dilai p < 0,05. Hal yang sama terjadi pada variabel peningkatan klasifikasi selama 6 bulan dan 1 tahun, dimana masing – masing kelompok mengalami laju peningkatan dengan mean beranjak dari angka 1 ke 2 (1= tidak ada peningkatan, 2=ada peningkatan tingkat imunodefisiensi).

Selanjutnya untuk menguji adanya perubahan sebelum dan setelah terapi ARV dilakukan Uji Wilcoxon terhadap kedua kelompok. Uji perubahan klinis dilakukan untuk menilai apakah efektifitas

dimasing – masing kelompok yang terjadi bermakna atau tidak. Dari hasil Uji Wilcoxon yang dilakukan nilai p=0,000 , p<0,05 yang berarti perubahan klinis yang terjadi pada kelompok regimen terapi A maupun B terjadi secara bermakna.

Dari hasil uji ini juga tergambar bahwa regimen terapi A dapat meningkatkan CD4 secara bermakna lebih cepat dibanding regimen terapi B. Perbedaan bisa dilihat peningkatan CD4 pada regimen terapi A setelah 6 bulan dan 1 tahun masing- masing mencapai 64,62% dan 80%. Sedangkan pada kelompok regimen terapi B hanya mencapai masing – masing 25,83 % dan 58,33%.

Dari hasil Uji Wilcoxon terhadap perubahan setelah 1 tahun terapi dibandingkan dengan perubahan setelah 6 bulan terapi tergambar bahwa terjadi perubahan yang bermakna pada regimen terapi B setelah 1 tahun dibanding 6 bulan terapi dengan peningkatan mencapai 33,33%. Sedangkan pada kelompok regimen terapi A perubahan peningkatan klasifikasi CD4 hanya mencapai 15,39%. Ini berarti peningkatan CD4 pada kelompok regimen terapi A terjadi pada periode awal sampai 6 bulan terapi<sup>(12)</sup>. Kelompok Regimen terapi A sangat efektif digunakan pada pasien dengan tingkat imunodefisiensi berat dibanding regimen terapi B.

**Analisis Efektivitas Biaya (CEA) dan Rasio efektifitas Biaya (ACER).** Analisis Biaya Pengobatan dengan regimen HAART A dan B, dimana biaya yang dianalisis adalah biaya langsung medis saja yang terdiri dari, biaya obat ARV selama 1 tahun, biaya untuk pengobatan infeksi oportunistik yang terjadi selama 1 tahun, biaya penunjang medis (laboratorium) selama terapi ARV dalam 1 tahun, biaya administrasi dan konsultasi dokter spesialis yang tercatat di Poli RSUD Kota Bekasi selama 1 tahun. Biaya tersebut merupakan salah satu komponen biaya terbesar dalam suatu pengobatan yang mencapai hamper 44%<sup>(13)</sup>.

Pada Penelitian ini tidak dianalisis biaya tak langsung yang terjadi pada masa terapi yang dikeluarkan

pasien, tetapi biaya yang hanya dilihat dari perspektif penyelenggara layanan & penanggung beban pembiayaan yaitu rumah sakit dan pemerintah.

Dari hasil analisis *Mann Withney* (Tabel 2) semua unsur biaya mempunyai nilai  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kelompok pengguna regimen terapi A dan B dengan total mean 6.502.498 untuk kelompok dengan regimen terapi A dan 8.769.194 untuk kelompok pengguna regimen terapi B. Terlihat regimen terapi A memiliki mean 25% lebih rendah dibanding mean biaya kelompok terapi B.

Regimen terapi A memiliki biaya lebih rendah secara bermakna dan efektifitas pengobatan dengan mean lebih tinggi berdasarkan tingkat CD4 setelah pengobatan selama 1 tahun secara bermakna yaitu 399,48 sel/mm<sup>3</sup>. Nilai CD4 ini jika diklasifikasikan berdasarkan tingkan imunodefisiensi ringan. Sedangkan pada kelompok pengguna regimen terapi B dengan mean 309,53 masih masuk dalam kategori tingkat imunodefisiensi sedang.

Pengobatan yang memiliki nilai *ACER* yang terendah merupakan pengobatan yang paling *cost effective*<sup>(14)</sup>. Berdasarkan Tabel 3. dapat diambil kesimpulan bahwa rasio efektifitas biaya regimen HAART A sebesar 16.277,4. Nilai ini jauh lebih kecil dibandingkan dengan rasio efektifitas biaya regimen HAART B yaitu sebesar 28.330,7. Dimana regimen HAART A memiliki efektifitas lebih tinggi dibanding regimen HAART B sehingga regimen HAART A dominan terhadap regimen terapi B.

Untuk mempermudah pengambilan keputusan dalam menentukan pengobatan alternatif maka dapat menggunakan tabel efektifitas biaya dan diagram efektifitas biaya. Pengobatan yang berada didaerah Dominan pasti terpilih dan tidak diperlukan perhitungan *CEA*. Sebaliknya dengan daerah dominan, pengobatan pada daerah didominasi tidak perlu disajikan pertimbangan pengobatan alternatif dan tidak diperlukan perhitungan *CEA*. Pengobatan yang berada pada daerah E bisa disajikan pertimbangan pengobatan alternatif dengan berbagai pertimbangan seperti cara pemakaian yang lebih mudah atau pengobatan mudah didapat. Pada pengobatan yang berada pada daerah A dan I perlu dilakukan perhitungan *ACER* untuk memilih pengobatan alternatif<sup>(15)</sup>.

Berdasarkan tabel alternatif efektifitas biaya, posisi Regimen terapi A (Zidovudin, lamivudin dan nevirapine) berada di window G (Dominan), sehingga secara teoritis tidak perlu perhitungan ICER lagi untuk mengambil keputusan.

## SIMPULAN

Analisis efektifitas biaya (CEA) dari kedua kombinasi regimen didapatkan bahwa regimen terapi A: HAART (Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (AZT (300) /3TC(150) /NVP(200) dominan terhadap regimen terapi B: HAART (Tenofovir + Lamivudin + Efavirenz (TDF(300)/3TC(150)/EFV(600)), dengan perbedaan bermakna,  $p < 0,05$ . Regimen terapi A memiliki efektifitas yang lebih baik dengan rasio efektifitas biaya (ACER) sebesar 16.227,4/kenaikan 1 sel CD4, sedangkan terapi B yang memiliki rasio efektifitas biaya (CUR) sebesar 28.330,7/kenaikan 1 sel CD4, dengan perbedaan bermakna,  $p < 0,05$ .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Pedoman Pengobatan Antiretroviral no. 87, tahun 2014
2. WHO, HIV/AIDS: Fact Sheet. Retrieved September 25, 2017, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>. Dalam Yulianra Yori, Terapi Antiretroviral pada Pasien HIV AIDS di RSUD Dr. M Djamil Padang: Kajian Sosiodemografi dan Evaluasi Obat, Jurnal Sains Farmasi dan Klinis, 2017
3. Kemenkes RI, WHO. 2017. Kajian Nasional respon HIV Di Bidang kesehatan Republik Indonesia. Kemenkes RI.
4. Laporan Situasi Perkembangan HIV AIDS & Penyakit Infeksi Menular Seksual (PIMS) Januari - Desember 2017, Maret, 2018, Dirjen Pencegahan & Pengendalian Penyakit, Kemenkes RI
5. Marianti S. Perbandingan respon imunologi empat kombinasi antiretroviral berdasarkan kenaikan jumlah CD4 di rumah sakit Dr. H. Marzuki Mahdi Bogor, periode Maret 2006-2010. Depok: Universitas Indonesia. 2010.
6. Pillay Prinita, Ford Nathan, Shubber Zara, Ferrand RA. Outcomes for Efavirenz versus Nevirapine containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. Plos One. 2013.8(7):e68995.
7. Wong N, Lee M, Lee P, Lee S. Differential pattern of CD4 recovery following effective treatment with HAART. J Int AIDS Soc. 2012.15(4):18193.
8. Laporan ART Klinik VCT RSUD Kota Bekasi per Januari 2019, Laporan SIHA 2018, SIHA Online, Kemenkes RI
9. Nguyen E, Craig IC, Christine GK, Erin RW. Ranzaline in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. Int J Cardiol. 2018.273:34-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.060.
10. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management, Indian J Med Res. 2005.12:550-67.
11. Setiawan Didik, Arum Dusafitri, Githa F Galistiani,

- Antoinette D.I. Van Asselt, Maarten J Postma, Health Related Quality of Life of Patients with HPV-related cancers in Indonesia, HPV Vaccination in Indonesia: A health –economic & comparative perspective (Groningen), University of Groningen, 2017.
12. Yogani I, Teguh H, Anna U, Sukanto K. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kenaikan CD4 pada Pasien HIV yang Mendapat Highly Active Antiretroviral Therapy dalam 6 bulan Pertama. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2015.2(4):217-23.
  13. Hadning I, Ikawati Z, Andayani TM. Stroke Treatment Cost Analysis for Consideration on Health Cost Determination Using INA- CBGs. *Int J Public Health Sci*.2015.4(4): 288–93.
  14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
  15. Makhinova T, Rascati K. Pharmacoeconomics Education in US Colleges and Schools of Pharmacy. *Am J Pharm Educ*. 2013.77(7):1–5.