



# JURNAL

## Kefarmasian Indonesia

*The Indonesian Pharmaceutical Journal*

**Synthesis and Characterization Molecularly Imprinted Polymers for Analysis of Dimethylamylamine Using Acrylamide as Monomer Functional**  
(*Saeful Amin, Sophi Damayanti, Slamet Ibrahim*)

**Identifikasi Kandungan Saponin dalam Ekstrak Kamboja Merah (*Plumeria rubra* L) dan Daya Surfaktan dalam Sediaan Kosmetik**  
(*Fulka Nurzaman, Joshita Djajadisastra, Berna Elya*)

**The Pharmaceutical Availability of Gambier Leaves Bioactive Fraction Coated Tablet in Simulated Human Body Fluids**  
(*Indah Sulistyowati, Nanang Yunarto, Nurul Aini, Kelik M Arifin*)

**Hyperlipidemia Preventing Activities of Standardized Ethanolic Extract of Red Spinach (*Amaranthus tricolor* L.): An in Vivo Study in Male Sprague-Dawley Rats**  
(*Dimas Adhi Pradana, Laily Apriani, Sitarina Widyarini*)

**Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstreoid di Indonesia**  
(*Maratu Soleha, Ani Isnawati, Nyoman Fitri, Rosa Adelina, Hamim Tsalis Soblia, Winarsih*)

**Uji Klirens dan Uji Pirogenitas sebagai Bagian dari Penentuan Mutu Biologi Sediaan <sup>90</sup>Y-EDTMP**  
(*Sulaiman, Sri Aguswarini, Karyadi, Chairuman, Gatot Setiawan, Adang HG, M Subur*)

**Karakterisasi Minyak Atsiri dari Simplisia Basah Ranting dan Daun sebagai Alternatif Substitusi Kulit Batang *Cinnamomum burmannii* Blume**  
(*Mery Budiarti, Wahyu Jokopriambodo, Ani Isnawati*)

**Analisis Pelayanan Kefarmasian Berdasarkan Indikator Pelayanan Pasien WHO pada Puskesmas Kecamatan yang Belum dan Sudah Terakreditasi di Kota Depok**  
(*Makhdalena, Mahdi Jufri, Retnosari Andrajati*)

**Terakreditasi Ristekdikti SK Nomor 21/E/KPT/2018**

**Terakreditasi LIPI Nomor 783/AU1/P2MI-LIPI/11/2017**

**Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan**

**Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan**

**Kementerian Kesehatan RI**

**Jl . Percetakan Negara No. 23 – JAKARTA 10560**

# Jurnal Kefarmasian Indonesia

*The Indonesian Pharmaceutical Journal*

Terakreditasi Ristekdikti SK Nomor 21/E/KPT/2018  
Terakreditasi LIPI Nomor 783/AU1/P2MI-LIPI/11/2017

## S u s u n a n      D e w a n      R e d a k s i

- Ketua Dewan Redaksi** : Dra. Ani Isnawati, M.Kes., Apt. (Ilmu Kefarmasian dan Epidemiologi Klinik)
- Anggota Dewan Redaksi** : 1. Indri Rooslamati, M.Sc., Apt. (Farmasi Klinik dan Farmakologi)  
2. Maratu Soleha, M.Biotech., Apt. (Bioteknologi Farmasi)  
3. Nanang Yunarto, M.Si., Apt. (Teknologi Farmasi, Fitokimia, Obat Tradisional)  
4. Novi Sulistyaningrum, M.Si. (Kimia Bahan Alam)  
5. Rosa Adelina, M.Sc., Apt. (Ilmu Kefarmasian dan Farmakologi)  
6. Arifayu Addiena Kurniatri, S.Si. ( Kimia Analisis dan Obat Tradisional)  
7. Intan Sari Oktoberia, S.Si. (Kimia Analisis)  
8. Nurul Aini, S.Farm., Apt. (Kimia Farmasi dan Analisis)  
9. Dra. Sukmayati Alegantina (Kimia Analisis dan Obat Tradisional)
- Ketua Redaksi Pelaksana** : Irwan Fazar Wibowo, S.Kom., M.A.P.
- Anggota Redaksi Pelaksana** 1. Indah Sulistyowati, S.Si.  
2. Marta Hadisyah Putra, S.Kom.
- Mitra Bestari** : 1. Prof. Dr. Abdul Rahman, M.Si., Apt. (Kimia Farmasi dan Analisis Produk Halal)  
2. Prof. Dr. Berna Elya, M.Si., Apt. (Farmakognosi, Fitokimia dan Obat Bahan Alam)  
3. Dr.rer.nat. Adam Hermawan, M.Sc., Apt. (Kimia Farmasi, Bioteknologi dan *Drug Discovery*)  
4. Arthur Ario Lelono, M.Sc., Ph.D (Kimia Analisis dan Kimia Bahan Alam)  
5. Didik Setiawan, M.Sc., Ph.D, Apt. (Asuhan Kefarmasian dan Farmakoekonomi)  
6. Dr. Heni Rachmawati, Apt. (Farmasetika, Formulasi Nanoteknologi, *Drug Delivery Targeting*)  
7. Dr.rer.nat Nanang Fakhruddin, M.Sc., Apt. (Farmakognosi, Fitokimia, dan Obat Bahan Alam)  
8. Dr. Yulvian Sani, M.Sc. (Toksikologi, Farmakologi, dan Obat Tradisional)  
9. Dra. Lucie Widowati, M.Si., Apt. (Tanaman Obat dan Obat Tradisional)  
10. Dra. Mariana Raini, M.Kes., Apt. (Ilmu Kefarmasian dan Epidemiologi Klinik)  
11. Drs. Max Joseph Herman, M.Kes., Apt. (Asuhan Kefarmasian dan Manajemen Farmasi)  
12. Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si., Apt (Teknologi Farmasi dan Epidemiologi Klinik)  
13. Dra. Retno Gitawati, M.S., Apt. (Farmakologi dan Farmasi Klinik)  
14. Dra. Rini Sasanti Handayani, M.Kes., Apt. (Asuhan Kefarmasian dan Manajemen Farmasi)  
15. drh. Rita Marleta Dewi, M.Kes. (Farmakologi dan Toksikologi)

Jurnal Kefarmasian Indonesia terbit 2 kali dalam 1 tahun, pada bulan Februari dan Agustus merupakan media informasi hasil penelitian dan pengembangan bidang Kefarmasian untuk pengelola program kesehatan dan masyarakat, serta merupakan sarana komunikasi para peneliti/pengelola/peminat bidang kefarmasian

### Alamat Redaksi

Pusat Penelitian dan Pengembangan  
Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan  
Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Kementerian Kesehatan RI  
Jl. Percetakan Negara No. 23  
Jakarta 10560  
Telepon 021-42881762 ext 118  
Website: <http://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/jki>  
email : [jurnalkefarmasian@gmail.com](mailto:jurnalkefarmasian@gmail.com)

## KATA PENGANTAR

Dengan nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, kami panjatkan puji syukur ke hadirat-Nya, yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan inayah-Nya kepada kami sehingga kami dapat menerbitkan Jurnal Kefarmasian Indonesia, Volume 8, Nomor 2, tahun 2018 yang merupakan penerbitan terakhir untuk tahun 2018.

Jurnal Kefarmasian Indonesia Volume 8 Nomor 2 memuat sejumlah 8 naskah dengan 4 naskah di antaranya membahas mengenai tanaman. Fraksi bioaktif ekstrak daun gambir (*Uncaria gambir*) diformulasi menjadi tablet salut selaput sebagai fitofarmaka yang bermanfaat untuk mengatasi dislipidemia. dalam edisi ini, dipaparkan ketersediaan hayati tablet tersebut. Efek antihiperlipidemia juga ditunjukkan oleh ekstrak etanol bayam merah (*Amaranthus tricolor* L). selain itu, JKI kali ini juga menyajikan naskah tentang karakterisasi minyak atsiri dari simplisia basah ranting dan daun sebagai alternatif substitusi kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume identifikasi kandungan Saponin dalam Ekstrak Kamboja Merah sebagai daya surfaktan dalam sediaan kosmetik.

JKI juga menghadirkan naskah mengenai analisis obat berupa pengembangan teknik pemisahan senyawa dimethylamylamine sebagai obat doping dan uji pirogenitas sebagai bagian dari penentuan mutu biologis sediaan <sup>90</sup>Y-EDTMP sebagai obat kanker.

Selain itu, topik lain yang dibahas pada terbitan ini mencakup penggunaan obat antiinflamasi nonstereoid di Indonesia hasil dari Riskesdas 2013 serta mengenai pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO pada Puskesmas.

Jurnal Kefarmasian Indonesia ini telah kami susun dengan sebaik mungkin tanpa terlepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu, kami menyampaikan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan naskah, mitra bebestari, dan tim yang terlibat dalam tata kelola jurnal berbasis elektronik.

Terlepas dari semua itu, kami menyadari sepenuhnya bahwa masih ada kekurangan baik dari segi teknis maupun manajemen Jurnal. Oleh karena itu, dengan tangan terbuka kami menerima segala saran dan kritik dari pembaca agar kami dapat memperbaiki Jurnal ini.

Akhir kata, kami berharap semoga penerbitan Jurnal Kefarmasian Indonesia ini beserta semua artikel ilmiah yang dimuat dapat memberikan manfaat maupun inspirasi untuk pembaca.



**NLM : QT 37.5**

Saeful Amin, Sophi Damayanti, Slamet Ibrahim  
(Institut Teknologi Bandung)

**Sintesis dan Karakterisasi Molecularly Imprinted Polymers untuk Analisis Dimetilalamin Menggunakan Akrilamid sebagai Monomer Fungsional**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):76-84**

**Abstrak**

Teknik pemisahan selektif dengan Molecularly Imprinted Polymer (MIP) menggunakan High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) telah dikembangkan untuk pengujian senyawa doping Dimethylamylamine (DMAA). Molecularly imprinted polymer (MIP) adalah teknik untuk menghasilkan polimer yang memiliki rongga karena pembuangan template, di mana rongga berfungsi untuk mengenali molekul dengan ukuran, struktur, kimia dan sifat fisik yang sama. Selektivitas dan afinitas template itu sendiri akan meningkat, sementara nilai konsentrasinya meningkat. MIP dibuat oleh DMAA sebagai template, akrilamida sebagai monomer fungsional, etilena glikol dimetakrilat (EGDMA) sebagai penghubung silang, azobisisobutyronitrile (AIBN) sebagai inisiator dan kloroform sebagai pelarut porogen; menggunakan metode massal. Tujuan penelitian adalah melakukan MIP untuk analisis senyawa DMAA, kemudian membentuk MIP dikarakterisasi menggunakan Fourier Transform Infra Red (FTIR) dan Scanning Electron Microscopy (SEM) untuk mengetahui kompleks polimer yang terbentuk dan bentuk morfologi dari MIP. MIP yang terbentuk kemudian dianalisis dengan menggunakan High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) untuk mengetahui jumlah DMAA, kapasitas adsorpsi, dan kondisi adsorpsi yang ditemukan di MIP. Hasil analisis pada isi DMAA di MIP dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis adalah 1,957 mg. Scanning Electron Microscopy (SEM) menunjukkan bahwa MIP memiliki struktur morfologi yang tidak teratur dan kasar; sedangkan NIP memiliki struktur morfologi yang tidak teratur dan bentuk permukaan yang halus.

**Kata kunci: DMAA; Doping; FTIR; MIP; SEM**

**NLM : QV 78**

Fulka Nurzaman, Joshita Djajadisastra, Berna Elya  
(Program Magister Herbal, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia)

**Identifikasi Kandungan Saponin dalam Ekstrak Kamboja Merah (*Plumeria rubra* L.) dan Daya Surfaktan dalam Sediaan Kosmetik**  
**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):85-93**

**Abstrak**

Saponin merupakan salah satu golongan senyawa pada bahan alam yang mempunyai sifat ampifilik serta dapat menurunkan tegangan permukaan. Penurunan tegangan permukaan disebabkan karena adanya senyawa sabun yang dapat merusak ikatan hidrogen pada air. Kamboja merah (*Plumeria rubra*) diketahui memiliki kandungan saponin. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan saponin ekstrak kamboja merah yang memiliki sifat menurunkan tegangan permukaan. Bagian tanaman kamboja merah (bunga, daun, dan batang) diekstraksi menggunakan lima macam pelarut. Masing-masing ekstrak yang diperoleh diuji kandungan saponin secara kualitatif. Uji tegangan permukaan dilakukan pada ekstrak kamboja merah yang memiliki busa tertinggi. Hasil uji kualitatif saponin menunjukkan bahwa ekstrak air bunga, daun, dan batang kamboja merah memiliki kandungan saponin tertinggi dibandingkan ekstrak pelarut lain. Kandungan saponin dalam ekstrak air kamboja merah bagian daun, batang, dan bunga dapat menurunkan tegangan permukaan dengan hasil terbaik diperoleh dari bagian bunga dengan nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC) sebesar 8,61%.

**Kata kunci: Kamboja; Saponin; Tegangan permukaan**

**NLM : QV 786.5**

Indah Sulistyowati, Nanang Yunarto, Nurul Aini, Kelik M Arifin  
(Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan  
Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan)

**Ketersediaan Farmasi Tablet Salut Selaput Fraksi Bioaktif Daun Gambir di Simulasi Cairan Tubuh Manusia**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):94-101**

**Abstrak**

Penggunaan obat tradisional secara luas di negara-negara maju maupun berkembang menjadikan pentingnya penetapan syarat obat tradisional untuk

keamanan dan keefektifan pengobatan. WHO memasukkan parameter uji disolusi sebagai data yang diperlukan untuk menunjang uji klinis obat tradisional. Katekin dari gambir berkhasiat mengurangi lesi aterosklerosis pada kasus peningkatan kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida. Katekin bersifat higroskopis sehingga untuk meningkatkan kestabilannya dibuat tablet salut selaput. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kelarutan tablet salut selaput fraksi bioaktif daun gambir di dalam cairan tubuh manusia dengan alat uji disolusi. Tiga tablet dengan variasi prosentase penyalut diuji kelarutannya dengan menggunakan alat uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dalam media disolusi air, asam, dan buffer untuk mengetahui profil disolusinya pada interval waktu tertentu. Hasil uji disolusi menunjukkan kelarutan katekin sebesar  $71,25\% \pm 6,26$  sampai  $91,05\% \pm 3,05$  untuk semua variasi tablet di media disolusi air, asam, dan buffer. Tablet salut selaput fraksi bioaktif daun gambir mempunyai nilai ketersediaan farmasi lebih dari 70% di dalam simulasi cairan tubuh manusia.

**Kata kunci:** Fraksi bioaktif daun gambir; Katekin; Tablet salut selaput; Uji disolusi

---

**NLM : QV 766**

Dimas Adhi Pradana, Laily Apriani, Sitarina Widyarini (Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia)

**Aktivitas Pencegahan Hiperlipidemia dari Ekstrak Etanolik Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L.) Terstandar: Studi In Vivo pada Tikus Sprague-Dawley Jantan**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):102-108**

#### **Abstrak**

Gangguan metabolisme lipid dapat menyebabkan hiperlipidemia yang memicu aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol dari bayam merah (*Amaranthus tricolor* L.) untuk mencegah hiperlipidemia dengan parameter penurunan kadar trigliserida dan kolesterol total pada tikus Sprague-Dawley jantan. Sebanyak 30 hewan percobaan dimasukkan ke dalam 6 kelompok, termasuk kontrol positif normal (0,9 mg/kgBB simvastatin), kontrol negatif, perlakuan I (200 mg/kgBB), perlakuan II (ekstrak 400 mg/kgBB), dan perlakuan III (800 mg/kgBB ekstrak). Terapi pencegahan dan kontrol positif diberikan dari hari ke-1 sampai hari ke-67. Hiperlipidemia diinduksi dengan pemberian lemak babi murni dan kuning telur kepada tikus dua kali sehari dari hari ke-8 sampai hari ke-67. Penentuan kadar trigliserida dan kolesterol total dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-67. Temuan tersebut menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol dari bayam merah pada dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan III dengan dosis 800 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar kolesterol dan

trigliserida paling banyak, sama dengan kelompok kontrol positif. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanolik bayam merah terstandar memiliki aktivitas pencegahan terhadap aterosklerosis berdasarkan parameter kolesterol dan trigliserida total. Aktivitas tertinggi ditunjukkan oleh kelompok 800 mg/kgBB.

**Kata kunci:** Bayam merah; Hiperlipidemia; Kolesterol total; Terapi preventif; Trigliserida

---

**NLM : QV 95**

Maratu Soleha, Ani Isnawati, Nyoman Fitri, Rosa Adelina, Hamid Tsalis Soblia, Winarsih (Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan)

**Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstereoid di Indonesia**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):109-117**

#### **Abstrak**

Obat Antiinflamasi Nonsteroids (AINS) dapat diperoleh secara bebas di masyarakat. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 melakukan pendataan obat yang disimpan di rumah tangga, dilakukan di 33 provinsi dan 497 kabupaten/kota. Penelitian mencakup 300.000 rumah tangga yang tersebar di 12.000 blok sensus. Sasaran Riskesdas 2013 adalah rumah tangga (RT) dan anggota rumah tangga (ART) yang terpilih. Untuk mendapatkan data obat dan obat tradisional (OT) di rumah tangga dilaksanakan cara wawancara. Data yang diperoleh berupa nama obat/OT, jenis obat, penggunaan, perolehan obat (asal obat, melalui resep atau tidak), status obat (sedang digunakan, sisa obat, disimpan), lama penyimpanan, kondisi obat. Dari data Riskesdas 2013 tersebut, dilakukan analisis lanjut pada blok IV subset obat dan obat tradisional di rumah tangga. Data kemudian dikelompokkan berdasarkan mekanisme dan strukturnya. Hasil analisis menunjukkan pengguna tertinggi obat inflamasi adalah Provinsi Jawa Timur dengan golongan obat AINS terbesar sebesar 15%. Jenis obat yang non selektif COX-2 dan parsial selektif COX-2 banyak dibeli tanpa resep dokter, sedangkan golongan obat yang selektif banyak dibeli dengan resep dokter. Obat AINS di rumah tangga paling banyak digunakan dibeli dari apotek 38,3% dan warung sebesar 14,4%. Obat yang digunakan untuk indikasi rematik penggunaannya lebih dari satu bulan. Banyaknya penggunaan obat AINS untuk indikasi berbagai penyakit ini menunjukkan luasnya penggunaan obat AINS sehingga informasi penggunaan obat yang tepat sangat berguna untuk mendapatkan pengobatan yang rasional agar tidak terjadi efek samping yang merugikan.

**Kata kunci:** Antiinflamasi Nonsteroid (AINS); Inflamasi; Rematik

---

**NLM : WN 150**

Sulaiman, Sri Aguswarini, Karyadi, Chairuman, Gatot Setiawan, Adang HG, M Subur

**Uji Klirens dan Uji Pirogenitas sebagai Bagian dari Penentuan Mutu Biologi Sediaan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):118-124**

**Abstrak**

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian di Indonesia bahkan dunia. Teknik kedokteran nuklir dengan radiofarmaka dan SPECT merupakan salah satu cara pengobatan kanker, namun penggunaannya di Indonesia belum populer. Radiofarmaka bertanda radionuklida pemancar radiasi beta ( $\beta$ ) terbukti dapat digunakan untuk terapi kanker, salah satu yang telah dikembangkan di PTRR-BATAN yaitu  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP. Itrium-90 digunakan di kedokteran nuklir dengan memanfaatkan radiasi  $\beta$  ( $E_{\text{max}} 2.28 \text{ MeV}$ ). Energi  $\beta$  yang dihasilkan dari proses peluruhan radionuklida  $^{90}\text{Y}$  menjadi  $^{90}\text{Zr}$  dapat mematikan sel-sel kanker. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi tentang efek biologis zat sehingga bisa diambil tindakan pencegahan untuk melindungi manusia. Pada penelitian ini dilakukan pengujian terhadap radiofarmaka bertanda  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  dihasilkan dari generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  yaitu  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP) meliputi uji *clearance*, uji pirogenitas, dan uji keamanan dosis pada hewan coba. Uji *clearance* menggunakan tikus, uji pirogenitas menggunakan kelinci, dan uji keamanan menggunakan mencit. Hasil uji *clearance* menunjukkan senyawa  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang diekskresikan dalam rentang waktu 192 jam adalah 49,70% melalui urine dan 14,59% melalui feses. Total ekskresi  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP selama selang waktu 192 jam adalah sebesar 64,57%. Berdasarkan hasil uji *clearance* dengan perhitungan maka  $^{90}\text{Y}$  dari generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  dalam bentuk sediaan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP memiliki waktu paruh 84,2 jam, waktu paruh efektif 36,5 jam dan waktu tinggal (*residence time*) 52,7 jam. Hasil uji pirogen menunjukkan sediaan bebas pirogen. Kajian keamanan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP menunjukkan dosis yang digunakan masih dalam batasan aman dan tidak mematikan. Pengembangan sediaan ini diharapkan dapat disempurnakan untuk menghasilkan radiofarmaka terapi kanker untuk memberikan kontribusi yang nyata pada pelayanan kesehatan masyarakat.

**Kata kunci:** Generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ; Uji *clearance*; Uji pirogenitas;  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP;  $^{90}\text{YCl}_3$

NLM : QV 766

Mery Budiarti, Wahyu Jokopriambodo, Ani Isnawati (Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT))

**Karakterisasi Minyak Atsiri dari Simplisia Basah Ranting dan Daun sebagai Alternatif Substitusi Kulit Batang *Cinnamomum burmannii* Blume Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):125-136**

**Abstrak**

Kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume merupakan bahan baku utama minyak kayumanis karena kadar sinamaldehydnya lebih tinggi dibandingkan bagian lainnya. Fakta tersebut mendorong terjadinya perilaku eksploitasi kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume tanpa disertai upaya budidaya sehingga dapat menimbulkan kelangkaan bahan baku. Ranting dan daun *Cinnamomum burmannii* Blume juga diketahui memiliki kandungan sinamaldehyd sehingga berpotensi digunakan sebagai alternatif bahan baku penghasil sinamaldehyd yang lebih efisien dibanding kulit batang. Penelitian ini mengkaji lebih dalam mengenai karakter minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang meliputi indeks bias, *profiling* komponen penyusun dan kadar senyawa penandanya, yaitu sinamaldehyd. Pada penelitian ini digunakan tiga jenis sampel, yaitu simplisia basah kulit batang, ranting dan daun *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari dua lokasi tumbuh, Tawangmangu dan Purwokerto. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini antara lain destilasi air sederhana, karakterisasi meliputi rendemen dan indeks bias menggunakan refraktometer, kemudian dilanjutkan analisis kualitatif dan kuantitatif dengan *Thin Layer Chromatography* (TLC) dan *Gas Chromatography* (GC). Hasil penelitian menunjukkan minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari kulit batang, ranting dan daun memiliki profil yang berbeda, akan tetapi sama-sama memiliki sinamaldehyd sebagai komponen utama. Bagian daun menghasilkan rendemen minyak yang lebih tinggi dibandingkan bagian ranting dengan kadar sinamaldehyd yang mampu bersaing dengan kulit batang, yaitu 50% dari kadar sinamaldehyd dalam minyak atsiri kulit batang.

**Kata kunci:** *Cinnamomum burmannii* Blume, minyak atsiri, destilasi air, sinamaldehyd

NLM : QV 737

Makhdalena, Mahdi Jufri, Retnosari Andrajati (Program Studi S2 Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia)

**Analisis Pelayanan Kefarmasian Berdasarkan Indikator Pelayanan Pasien WHO pada Puskesmas Kecamatan yang Belum dan Sudah Terakreditasi di Kota Depok**

**Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2018;8(2):137-143**

**Abstrak**

Pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO di berbagai negara berkembang, termasuk Indonesia, belum memenuhi persyaratan. Akreditasi puskesmas diharapkan dapat meningkatkan pelayanan kefarmasian yang berdampak terhadap penggunaan obat rasional. Tujuan penelitian adalah menganalisis pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO pada semua puskesmas kecamatan (9 puskesmas belum terakreditasi dan 2 puskesmas sudah terakreditasi) di

Kota Depok. Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang dan dilakukan pada bulan Desember 2016-Februari 2017. Sampel penelitian adalah pasien dewasa dari poli umum dan pasien pendamping dari poli manajemen terpadu balita sakit yang memenuhi kriteria inklusi, serta semua lembar resep obat yang dibawanya. Responden berjumlah 30 orang dan 30 resep setiap puskesmas kecamatan. Pengumpulan data dilakukan melalui wawancara dan observasi responden serta analisis lembar resepnya. Analisis data menggunakan uji Mann-whitney dan Chi-square. Hasil puskesmas kecamatan belum terakreditasi yang memenuhi rekomendasi WHO untuk waktu penyiapan dan penyerahan obat ( $>3$  menit) sebesar 77,8% dan yang sudah terakreditasi 100%. Semua puskesmas kecamatan di Kota Depok tidak ada yang memenuhi rekomendasi WHO untuk kesesuaian penyerahan obat, pelabelan obat cukup dan pasien dengan pengetahuan obat yang benar ( $=100\%$ ). Waktu penyiapan dan penyerahan obat pada puskesmas kecamatan sudah terakreditasi lebih lama secara bermakna dari yang belum terakreditasi ( $p<0,05$ ). Kesesuaian penyerahan obat, pelabelan obat cukup, dan pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar antara puskesmas kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ). Kesimpulan menunjukkan pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO pada puskesmas kecamatan yang terakreditasi secara umum tidak berbeda dengan yang belum terakreditasi.

**Kata kunci : Akreditasi; Indikator pelayanan pasien WHO; Pelayanan kefarmasian; Puskesmas**

---



**NLM : QT 37.5**

Saeiful Amin, Sophi Damayanti, Slamet Ibrahim  
(Bandung Institute of Technology)

**Synthesis and Characterization Molecularly Imprinted Polymers for Analysis of Dimethylamylamine Using Acrylamide as Monomer Functional**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2018; 8(2):76-84*

**Abstract**

A selective separation techniques with Molecularly Imprinted Polymer (MIP) for High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) has been developed for the assay of Dimethylamylamine (DMAA) doping compounds. Molecular imprinted polymer (MIP) is a technique to produce a polymer having the cavity due to the disposal of the templates, in which the cavity serves to recognize the molecules of the same size, structure, chemical and physical properties. The selectivity and affinity of the templates itself will increase, while the concentration value is increasing. MIP is made by DMAA as template, acrylamide as functional monomer, ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as cross linking, azobisisobutyronitrile (AIBN) as the initiator and chloroform as a porogen solvent; using bulk method. The aim of research are conduct the MIP for the DMAA compound analysis, then the formed MIP is characterized by using Fourier Transform Infra Red (FTIR) and Scanning Electron Microscopy (SEM) to find out the polymer complexes formed and the morphological form of the MIP. The MIP formed then was analyzed by using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) to know the amount of the DMAA, the adsorption capacity, and the adsorption condition found in the MIP. The result of analysis on the content of DMAA in the MIP by using UV-Vis Spectrophotometer is 1.957 mg. Scanning Electron Microscopy (SEM) shows that the MIP has irregular and rough morphological structure; while the NIP has irregular morphology structures and smooth surfaces shape.

**Keywords: DMAA; Doping; FTIR;MIP; SEM**

---

**NLM : QV 78**

Fulka Nurzaman, Joshita Djajadisastra, Berna Elya  
(Herbs Master program, Pharmacy Faculty,  
Indonesian University)

**Identification of Saponin Content in Red Frangipani (Plumeria rubra L.) Extract and Surfactant Potency in Cosmetic Preparations**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2018; 8(2):85-93*

**Abstract**

Saponin is one group of compounds contained in natural materials that have amphiphilic properties and can reduce surface tension. The reduction of surface tension caused by a soap compound (Latin = sapo) that can disrupt hydrogen bonds in water. Red frangipani plant (Plumeria rubra) is known to have saponin content. The research objectives were to identify the saponin content of red frangipani plant extract (Plumeria rubra) which has the properties of reduction the surface tension. Part of red frangipani plant (flowers, leaves and stems) is extracted using five kinds of solvents. Each of the extracts obtained was then tested for saponin content qualitatively. Extract from each part of plant (flower, leaf, and stem) which have the highest foam is selected then tested surface tension using surface tensionmat equipment. The result of qualitative saponin test showed that flower, stem and flower extract of red frangipani with aqua demineralisata solvent had the highest saponin content compared to extract with other solvent. The content of saponins in plumeria rubra extract both from the leaves, stems and flowers can decrease the surface tension with the best results obtained from the flower extract with the value of Critical Micelle Concentration (CMC) at 8.61%.

**Keywords: Frangipani; Saponin; Surface tension**

---

**NLM : QV 786.5**

Indah Sulistyowati, Nanang Yunarto, Nurul Aini, Kelik M Arifin  
(Center for Research on Biomedic and Basic Health Technology  
National Institute of Health Research and Development)

**The Pharmaceutical Availability of Gambier Leaves Bioactive Fraction Coated Tablet in Simulated Human Body Fluids**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2018; 8(2):94-101*



### **Abstract**

The widespread usage of traditional medicine either in the developed or developing countries, makes traditional medicine requirements become a major concern in terms of assuring the safety and effectiveness of treatment. WHO suggested dissolution study to support traditional medicine clinical trials. The catechins from gambier could reduce atherosclerotic lesions case caused by elevated levels of cholesterol, LDL, and triglycerides. Catechin is hygroscopic that becoming unstable. Raising the stability, gambier is made to a coated tablet. This study aimed to determine the condition of gambier leaves bioactive fraction coated tablet in simulated human body fluids through an in vitro testing using dissolution tester. Three formulations coated tablet with different coating percentage had been tested using dissolution tester apparatus. The test was conducted in water, acid, and buffer as dissolution medium to generate the dissolution profile. Tablet evaluation showed that the three formulations dissolved  $71.25\% \pm 6.26$  to  $91.05\% \pm 3.05$  in the water, acid, and buffer dissolution medium. The gambier leaves bioactive fraction coated tablet had more than 70% pharmaceutical availability in simulated human body fluids.

**Keywords:** Catechin; Coated tablet; Dissolution test; Gambier leaves bioactive fraction

---

**NLM : QV 766**

Dimas Adhi Pradana, Laily Apriani, Sitarina Widyarini  
(Pharmacy Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Islam Indonesia)

**Hyperlipidemia Preventing Activities of Standardized Ethanolic Extract of Red Spinach (*Amaranthus tricolor* L.): An in Vivo Study in Male Sprague-Dawley Rats**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal*. 2018; 8(2):102-108

### **Abstract**

Lipid metabolism disorders can lead to hyperlipidemia that triggers atherosclerosis. This study aimed to identify the potential of standardized ethanolic extract of red spinach (*Amaranthus tricolor* L.) to prevent hyperlipidemia by referring to the reduction of triglyceride level and total cholesterol in male Sprague-Dawley rats. A total of 30 experimental animals was put into 6 groups, including normal, positive control (0.9 mg/kgBW of simvastatin), negative control, treatment I (200 mg/kgBW of extract), treatment II (400 mg/kgBW of extract), and treatment III (800 mg/kgBW of extract). Preventive therapy and positive control were administered from day 1 to day 67. Hyperlipidemia was induced by feeding pure lard and duck yolk to the rats twice daily from day 8 to day 67. Determination of triglyceride level and total cholesterol was conducted on day 0 and day 67. The findings revealed that the treatment groups with ethanolic extract of red spinach at doses of 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, and 800 mg/kgBW had

statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) compared to the negative control group. The treatment III group with a dose of 800 mg/kgBW showed the most reduction of total cholesterol and triglyceride levels, which was the same as the positive control group. In conclusion, standardized ethanolic extract of red spinach possessed preventive activities against atherosclerosis based on the total cholesterol and triglyceride parameters. The highest activity was demonstrated by the dose of 800 mg/kgBW group.

**Keywords:** Hyperlipidemia; Preventive therapy; Rats; Red spinach; Total cholesterol; Triglyceride

---

**NLM : QV 95**

Maratu Soleha, Ani Isnawati, Nyoman Fitri, Rosa Adelina, Hamim Tsalis Soblia, Winarsih  
(Center for Research on Biomedic and Basic Health Technology  
National Institute of Health Research and Development)

**The Profile of Antiinflammatory Nonsteroids Drug Use in Indonesia**  
*The Indonesian Pharmaceutical Journal*. 2018; 8(2):109-117

### **Abstract**

Nonsteroid Antiinflammation Drugs (NSAIDs) are available in drug store and be bought as a pain relief. Basic Health Research (Riskesdas) 2013 study the medicines stored in household. Basic Health Research (Riskesdas) 2013 was held in 33 provinces and 497 districts in Indonesia. The research encompasses 300.000 households in 12.000 blocks census. The participants were designated households and its member of the family. The study were interviewing the participants to obtain data of all drugs that are stored and used, including traditional medicines. The data including the brand, indication, the provenance (prescribed or unprescribed by doctor), the storage period and also observe drug condition. This study was further analysis of subset data in block IV of Riskesdas 2013 in households. The data were classified by its mechanism and its structure. The result showed that East Java was the highest user of AINS drugs was (15%). Non selectif COX-2 drug and partial selectif COX-2 was 38,3% bought from drug store and 14,4% from drug store. For rheumatism treatment was all used for more than a month. Widely use of NSAIDs as a pain relief indicated the necessity of a proper medicine use information to avoid side effect of NSAID drug.

**Keywords:** Inflammation; Nonsteroid Antiinflammation drugs (NSAIDs); Rheumatism

---

**NLM : WN 150**

Sulaiman, Sri Aguswarini, Karyadi, Chairuman, Gatot Setiawan, Adang HG, M Subur  
(Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Technology  
National Nuclear Energy Agency of Indonesia)

**Clearance and Pyrogen Test as A Part of Determining The <sup>90</sup>Y-EDTMP Biological Quality**

**The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2018; 8(2):118-124**

**Abstract**

Cancer is one of the causes of death in Indonesia and even the world. Nuclear medicine techniques with radiopharmaceuticals and SPECT are one of the ways to treat cancer, but their use in Indonesia is not yet popular. Radiopharmaceuticals marked with radionuclide emitting beta ( $\beta$ ) radiation are proven to be used for cancer therapy, one that has been developed in PTRR-BATAN is <sup>90</sup>Y-EDTMP. Yttrium-90 is used in nuclear medicine by utilizing  $\beta$  radiation ( $E_{max}$  2.28 MeV). The  $\beta$  energy which is produced from the decay process of <sup>90</sup>Y radionuclides to <sup>90</sup>Zr can kill cancer cells. This study aimed to provide information about the substances biological effects so that preventive measures can be taken to protect humans. This study conducted evaluation of the <sup>90</sup>Y-marked radiopharmaceutical (<sup>90</sup>Y produced from a <sup>90</sup>Sr / <sup>90</sup>Y generator which is <sup>90</sup>Y-EDTMP) encompasses clearance test, pyrogen test, and dose safety test in experimental animals. The clearance test utilized mice, the pyrogen test utilized rabbits, and the dose safety test utilized mice. The results of the clearance test showed that <sup>90</sup>Y-EDTMP compound which was excreted in 192 hour was 49.70% through urine and 14.59% through feces. The total excretion of <sup>90</sup>Y-EDTMP within 192 hours was 64.57%. Based on the results of clearance tests with calculations, <sup>90</sup>Y of <sup>90</sup>Sr / <sup>90</sup>Y generators in <sup>90</sup>Y-EDTMP dosage form had 84.2 hours of half-life, 36.5 hours of an effective half-life and 52.7 hours of a residence time. Pyrogen test results showed pyrogen-free. The <sup>90</sup>Y-EDTMP dose safety test showed that the dose is safe and not deadly. The development of <sup>90</sup>Y-EDTMP is expected to be improved to produce radiopharmaceuticals for cancer therapy in order to make a real contribution in public health services.

**Keywords:** Clearance test; Pyrogen test; <sup>90</sup>Sr / <sup>90</sup>Y generator; <sup>90</sup>Y-EDTMP; <sup>90</sup>YCl<sub>3</sub>

**NLM : QV 766**

Mery Budiarti, Wahyu Jokopriambodo, Ani Isnawati  
(Center for Research and Development of Medicinal Plants and Traditional Medicine (B2P2TOOT))

**Characterization of Essential Oil from Fresh Twigs and Leaves *Simplicia* as an Alternative Substitution of *Cinnamomum burmannii* Blume's Bark**  
**The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2018; 8(2):125-136**

**Abstract**

The bark of *Cinnamomum burmannii* Blume is the main raw material of Cinnamomum oil because its cinnamaldehyde content is higher than in the other parts. This condition lead to the exploitation of *Cinnamomum burmannii* Blume bark without any cultivation effort, thus it can cause the raw material

scarcity. Twigs and leaves of *Cinnamomum burmannii* Blume are also known to contain cinnamaldehyde therefore it provide a potential alternative source of cinnamaldehyde. The purpose of this research is to investigate the characteristic of *Cinnamomum burmannii* Blume essential oil which includes refractive index, profiling of chemical constituent and percentage of cinnamaldehyde as a marker compound. This research used three fresh *Cinnamomum burmannii* Blume *simplicia* of bark, twigs and leaves from two selected growing locations: Tawangmangu and Purwokerto. Simple water distillation method was conducted, together with characterization and refractive index using refractometer, followed by qualitative and quantitative analysis with Thin Layer Chromatography (TLC) and Gas Chromatography (GC). The results showed *Cinnamomum burmannii* Blume oil derived from bark, twig and leaf have different profiles, but all have cinnamaldehyde as the main component. The leaf produces higher essential oil yield percentage compared to the twig with a cinnamaldehyde content that is comparable to the bark by 50% of cinnamaldehyde content in cinnamomum bark oil.

**Keywords:** *Cinnamomum burmannii* Blume; Essential oil; Destilation; Cinnamaldehyde

**NLM : QV 737**

Makhdalena, Mahdi Jufri, Retnosari Andrajati  
(Pharmaceutical Master Program, Pharmacy Faculty, Indonesian University)

**Analysis of Pharmaceutical Care Based on WHO Patient Care at Sub District of Community Health Centers Not Accredited and Accredited in Depok City**  
**The Indonesian Pharmaceutical Journal. 2018; 8(2):137-143**

**Abstract**

Pharmaceutical care based on WHO patient care indicators in various developing countries, including Indonesia, have not met the requirements. Puskesmas accreditation is expected to improve pharmaceutical care that has an impact on rational drug use. The purpose of the study was to analyze pharmacy care based on WHO patient care indicators in all sub-district health centers (9 health centers not yet accredited and 2 health centers already accredited) in Depok City. This study used a cross-sectional design and was carried out in December 2016-February 2017. The sample was adult patients from general poly and accompanying patients from integrated management of sick toddlers who met the inclusion criteria, as well as all prescription drugs taken. There were 30 respondents and 30 prescriptions for each sub-district health center. Data collection was done through interviews and observation of respondents and analysis of the recipe sheets. Data analysis used Mann-Whitney and Chi-square tests. The results show that the sub-district health centers have not been accredited which

*meets WHO recommendations for preparation time and delivery of drugs (> 3 minutes) of 77.8% and those who are 100% accredited. None of the sub-district health centers in Depok City meet WHO recommendations for the suitability of drug delivery, adequate drug labeling and patients with correct drug knowledge (= 100%). The time of preparation and delivery of drugs at the subdistrict health centers has been accredited significantly longer than those not yet accredited ( $p < 0.05$ ). The suitability of drug delivery, drug labeling is sufficient, and the patient's knowledge of correct drug use between puskesmas that have not been and have been accredited is not significantly different ( $p > 0.05$ ). The conclusions show pharmaceutical care based on WHO patient service indicators at sub-district health centers that are not different from those that have not been accredited.*

**Keywords:** *Accreditation; WHO patient care indicator; Pharmaceutical care; Community health center*

---

# Jurnal Kefarmasian Indonesia

*The Indonesian Pharmaceutical Journal*

Vol.8 No.2-Agustus 2018

---

## DAFTAR ISI

Synthesis and Characterization Molecularly Imprinted Polymers for Analysis of Dimethylamylamine Using Acrylamide as Monomer Functional Saeful Amin, Sophi Damayanti, Slamet Ibrahim .....	76 – 84
Identifikasi Kandungan Saponin dalam Ekstrak Kamboja Merah ( <i>Plumeria rubra</i> L) dan Daya Surfaktan dalam Sediaan Kosmetik Fulka Nurzaman, Joshita Djajadisastra, Berna Elya .....	85 – 93
The Pharmaceutical Availability of Gambier Leaves Bioactive Fraction Coated Tablet in Simulated Human Body Fluids Indah Sulistyowati, Nanang Yunarto, Nurul Aini, Kelik M. Arifin .....	94 – 101
Hyperlipidemia Preventing Activities of Standardized Ethanolic Extract of Red Spinach ( <i>Amaranthus tricolor</i> L.): An in Vivo Study in Male Sprague-Dawley Rats Dimas Adhi Pradana, Laily Apriani, Sitarina Widyarini.....	102 – 108
Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstreoid di Indonesia Maratu Soleha, Ani Isnawati, Nyoman Fitri, Rosa Adelina, Hamim Tsalis Soblia, Winarsih.....	109 – 117
Uji Klirens dan Uji Pirogenitas sebagai Bagian dari Penentuan Mutu Biologi Sediaan <sup>90</sup> Y-EDTMP Sulaiman, Sri Aguswarini, Karyadi, Chairuman, Gatot Setiawan, Adang HG, M Subur.....	118 – 124
Karakterisasi Minyak Atsiri dari Simplisia Basah Ranting dan Daun sebagai Alternatif Substitusi Kulit Batang <i>Cinnamomum burmannii</i> Blume Mery Budiarti, Wahyu Jokopriambodo, Ani Isnawati.....	125 – 136
Analisis Pelayanan Kefarmasian Berdasarkan Indikator Pelayanan Pasien WHO pada Puskesmas Kecamatan yang Belum dan Sudah Terakreditasi di Kota Depok Makhdalena, Mahdi Jufri, Retnosari Andrajati.....	137 – 143

---

### **Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan**

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan

Kementerian Kesehatan RI

Jl. Percetakan Negara No.23 Jakarta 10560

## Synthesis and Characterization Molecularly Imprinted Polymers for Analysis of Dimethylamylamine Using Acrylamide as Monomer Functional

### Sintesis dan Karakterisasi Molecularly Imprinted Polymers untuk Analisis Dimetilalamin Menggunakan Akrilamid sebagai Monomer Fungsional

Saeful Amin<sup>1,2\*</sup>, Sophi Damayanti<sup>1</sup>, Slamet Ibrahim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bandung Institute of Technology, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Program Study of Pharmacy, STIKes Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia.

\*E-mail: [saeful\\_amin@stikes-bth.ac.id](mailto:saeful_amin@stikes-bth.ac.id) and [sibrahim@fa.itb.ac.id](mailto:sibrahim@fa.itb.ac.id)

Submitted: 22 Maret 2018

Revised: 28 Mei 2018

Accepted: 13 Juli 2018

#### Abstract

A selective separation techniques with Molecularly Imprinted Polymer (MIP) for High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) has been developed for the assay of Dimethylamylamine (DMAA) doping compounds. Molecular imprinted polymer (MIP) is a technique to produce a polymer having the cavity due to the disposal of the templates, in which the cavity serves to recognize the molecules of the same size, structure, chemical and physical properties. The selectivity and affinity of the templates itself will increase, while the concentration value is increasing. MIP is made by DMAA as template, acrylamide as functional monomer, ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as cross linking, azobisisobutyronitrile (AIBN) as the initiator and chloroform as a porogen solvent; using bulk method. The aim of research are conduct the MIP for the DMAA compound analysis, then the formed MIP is characterized by using Fourier Transform Infra Red (FTIR) and Scanning Electron Microscopy (SEM) to find out the polymer complexes formed and the morphological form of the MIP. The MIP formed then was analyzed by using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) to know the amount of the DMAA, the adsorption capacity, and the adsorption condition found in the MIP. The result of analysis on the content of DMAA in the MIP by using UV-Vis Spectrophotometer is 1.957 mg. Scanning Electron Microscopy (SEM) shows that the MIP has irregular and rough morphological structure; while the NIP has irregular morphology structures and smooth surfaces shape.

**Keywords:** DMAA; Doping; MIP; SEM; FTIR

#### Abstrak

Teknik pemisahan selektif dengan Molecularly Imprinted Polymer (MIP) menggunakan High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) telah dikembangkan untuk pengujian senyawa doping Dimethylamylamine (DMAA). Molecular imprinted polymer (MIP) adalah teknik untuk menghasilkan polimer yang memiliki rongga karena pembuangan template, di mana rongga berfungsi untuk mengenali molekul dengan ukuran, struktur, kimia dan sifat fisik yang sama. Selektivitas dan afinitas template itu sendiri akan meningkat, sementara nilai konsentrasinya meningkat. MIP dibuat oleh DMAA sebagai template, akrilamida sebagai monomer fungsional, etilena glikol dimetakrilat (EGDMA) sebagai penghubung silang, azobisisobutyronitrile (AIBN) sebagai inisiator dan kloroform sebagai pelarut porogen; menggunakan metode massal. Tujuan penelitian adalah melakukan MIP untuk analisis senyawa DMAA, kemudian membentuk MIP dikarakterisasi menggunakan Fourier Transform Infra Red (FTIR) dan Scanning Electron Microscopy (SEM) untuk mengetahui kompleks polimer yang terbentuk dan bentuk morfologi dari MIP. MIP yang terbentuk kemudian dianalisis dengan menggunakan High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) untuk mengetahui jumlah DMAA, kapasitas adsorpsi, dan kondisi adsorpsi yang ditemukan di MIP. Hasil analisis pada isi DMAA di MIP dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis adalah 1,957 mg. Scanning Electron Microscopy (SEM) menunjukkan bahwa MIP memiliki struktur morfologi yang tidak teratur dan kasar; sedangkan NIP memiliki struktur morfologi yang tidak teratur dan bentuk permukaan yang halus.

**Kata Kunci:** DMAA; Doping; MIP; SEM; FTIR

## INTRODUCTION

Sport is an activity that can not be separated from human life and is an important factor in the maintenance of health. According to the United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO), sport is physical activity in the form of a game that contains a struggle against the elements of nature, others or themselves. Along with the times, sport is not only a means for the maintenance of human health but also a competition on behalf of a nation and country.<sup>1</sup>

Today, the value of sportsmanship in some areas of the sport is often stained by the use of doping consumed by athletes. Competition in increasingly fierce sport achievements has led some athletes to justify any ways to win. Some ambitious coaches try to improve the athlete performance in a variety of ways, such as harder exercise, taking advantage of technological advances, or even through a shortcut to prescribe doping for the sake of achievement and to enhance the performance of athletes.<sup>2</sup>

According to Law No. 3 of 2005 on National Sports System, doping is the use of substance and / or prohibited method to increase performance in sports. Dimethylamylamine compounds (DMAA) is one of most widely used stimulants class of doping compounds.<sup>3</sup>

DMAA is also known as 1,3-dimethylamylamine, methylhexanamine and 2-amino-4-methylhexane. It was firstly named '*Forthane*' and introduced by Eli Lilly & Co. as a vasoconstrictor in the 1940s. After several decades, *Forthane* has been a trademark known as *Geranamine* and introduced to the world of sport as an ingredient in some pre-workout supplements.<sup>4</sup>

In 2009, the World Anti-Doping Agency (WADA) added DMAA to the list of banned substances in the class of non-specific stimulants (S6).<sup>5</sup> Later in 2011 up to now, DMAA was moved into the class of specific stimulant (S6).<sup>6</sup>

DMAA can be found in the samples of supplements which usually consists of various materials, mainly protein. Various methods for the analysis of DMAA compounds had been developed, one of which was carried out by Li and Chen (2012) using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) with Mass Spectrometer (MS) detector.<sup>7</sup> However, to perform the analysis, good separation technique is required because in spite of rapid development in analysis technology, the instrument still can not handle the matrix directly. Therefore, many separation method is developed with good selectivity towards the analyte.

One of the many separation technique developed nowadays is Molecularly Imprinted Polymer Imprinted Polymer (MIP). MIP is a new technology that imitate the enzyme ability to capture the substrate selectively with the creation of molecular recognition sites selectively by printing these molecules in the polymer material.<sup>8</sup> The advantage of MIP are high selectivity and good affinity toward the analyte.<sup>9</sup>

The aim of the present study is to develop separation techniques of DMAA compounds. The formed MIP will be characterized by using Fourier Transform Infra Red (FTIR) and Scanning Electron Microscopy (SEM) to determine the formed polymer complex and the morphological form of MIP. Furthermore, the formed MIP will be analyzed by using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) to find out the amount of DMAA, adsorption capacity, and desorption available on MIP.

## METHODS

The tools used in this study was a micro pipette, lidded vial, sonicator, Metler Toledo analytical balance, spatula, funnel, cuvette, UV-Vis Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis, Fourier Transform Infra-Red (FTIR Prestige 21 Shimadzu), Scanning Electron Microscope with Energy Dispersive X-ray System (JEOL

JSM-6360LA) and glassware commonly used in pharmaceutical laboratory analysis.

Materials used in this research was Dimethylamylamine (DMAA) (Sigma-Aldrich), acrylamide from PT. Merck, Ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) (Sigma-Aldrich), azobisisobutyronitrile (AIBN) (Sigma-Aldrich), chloroform p.a (Merck) and methanol p.a (Merck)

### **Synthesize of Molecular Imprinted Polymer (MIP)**

MIP fabrication performed using bulk method by which the template molecules, functional monomer, crosslinking and initiator were dissolved in a porogen solvent in a container and then the reaction was initiated by heating. Comparison ratio between template molecule: functional monomer: crosslinking was 1:4:20 (in mol). DMAA dissolved in chloroform in a lidded vial, then sonicated for 15 minutes to ensure that DMAA had been dissolved. Acrylamide added to the vial and sonicated for 30 minutes for introduction of the template molecule to the monomer and removed oxygen. EGDMA and AIBN added to the vial, sonicated for 5 minutes, the vial was covered tightly and sealed with aluminum foil and plastic wrap. The mixture in the vial was initiated with heating for 24 hours. For comparison, Non-imprinted polymer (NIP) was synthesized with the same composition and method of the MIP, but without the addition of DMAA as the print molecular.

### **Release Template Molecule**

The release of template molecules was performed by mixing MIP and NIP with 5 mL of chloroform. Then it was shaken and sonicated for 5 minutes.

### **Analysis DMAA use UV-Vis spectrophotometer**

DMAA was taken for 25  $\mu$ L using a micro pipette to be added to 25 mL volumetric flask and dissolved in chloroform to the mark of limit.

### **Scanning Wavelength of DMAA**

DMAA dissolved in chloroform and its maximum wavelength was measured at 200-800 nm using a UV-Vis spectrophotometer with chloroform blank.

### **Standard Calibration Curve of DMAA**

DMAA main solution 1000 ppm took at 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, and 3.5 mL for the creation of DMAA dilution series in chloroform at a concentration of 200, 300, 400, 500, 600 and 700 ppm. Then a calibration curve created between concentration (ppm) and absorbance (A). The line equation was determined by linear regression method.

### **Determination of DMAA From MIP**

Template molecule release procedure conducted, then the extraction result was filtered by using filter paper. The filtrate absorbance was measured at the DMAA maximum wavelength and calculation of the levels of DMAA in the MIP. The same treatment was performed to the NIP for comparative purposes.

### **MIP Characterization**

#### **Scanning Electron Microscopy (SEM)**

MIP and NIP were characterized by SEM by ways of a sample placed on the specimen holder then was cleaned with a hand blower. Samples in the specimen holder were given a thin layer (coating) with gold-palladium and then were inserted into specimen chamber and analyzed at magnification of 500x and 25000x.

#### **Fourier Transform Infra Red (FTIR)**

DMAA, MIP before the extraction, MIP after extraction, NIP before extraction and NIP after extraction were characterized by FTIR. Sample preparation was performed using potassium bromide (KBr) pellet method by which sample in form of powder was mixed with KBr by a ratio of 1: 100 and crushed until homogeneous, afterward put it in a mold disc, then compressed it at a pressure of 20

psi using a hydraulic press. The disc was mounted on the holder then the spectrum was measured using FTIR.

## **RESULT AND DISCUSSION**

### **Synthesis of MIP and NIP acrylamide**

MIP synthesis performed by trial and error steps and based on non-covalent interactions using bulk method. Template, functional monomer, crosslinking and reaction initiator were incorporated into a container with porogen solvents and then were incubated at a high temperature to initiate polymerization.<sup>10</sup> Non-covalent interactions were more commonly used than covalent interaction because it did not require a synthetic step for the formation of complex polymers; interactions between monomer and template was easily occurred; template release was easier to do and variety of functional groups that can be recognized on the binding site in MIP was more numerous.<sup>11</sup>

This study used DMAA a template which was a compound to be analyzed. Acrylamide monomer used as a functional monomer providing functional group that was responsible for interacting with the template. Acrylamide can form hydrogen bonds between the carbonyl group of acrylamide and a proton donor of the template.<sup>12</sup> Previous studies mentioned that acrylamide was a suitable monomer for the synthesis of MIP as good polymer was obtained in terms of the amount of polymer formed as well as the physical quality of the polymer (texture, color, homogeneity). Stronger interaction between the template and the monomer at the time of printing has produced MIP with better bonding capacity and selectivity. Amide group in acrylamide could form stronger hydrogen bonds with the template than the carboxyl group.<sup>13</sup>

Crosslinking used etilenglicol dimetacrilat (EGDMA) with molecular formula of  $C_{10}H_{14}O_4$  (Mr 198.22;  $\rho=1.051$  gr/mL). EGDMA was one of most often used crosslinker in the synthesis of MIP because it could produce a polymer which

has good thermal and mechanical stability; could form a stable polymer; have good porosity and easily polymerized.<sup>14</sup>

Reaction initiator used azobis isobutyronitrile (AIBN). AIBN could form free radicals by heating at low temperature by 60-70°C and a suitable initiator for use in the synthesis of MIP with the bulk method.<sup>10</sup> Porogen solvent used chloroform because in this study, the MIP synthesis was based on non-covalent interactions that were hydrogen bonds. Solvent with a low polarity such as chloroform could enhance complex formation, eliminate other nonspecific interactions and form a better atmosphere for the occurrence of hydrogen bonds.<sup>12</sup>

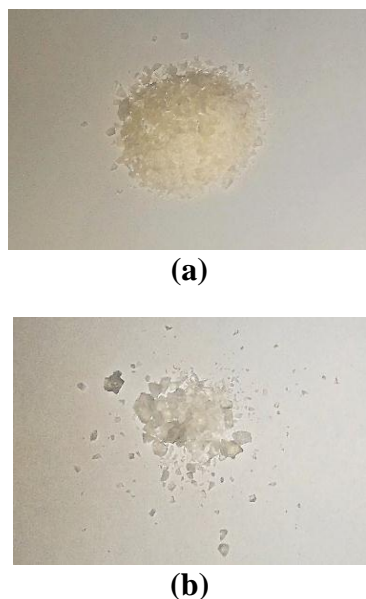
Synthesis optimization conducted with literature study to find the ideal composition of the comparison among the templates: a functional monomer: crosslinking. Based on the literature study, the ratio of template: functional monomer: crosslinking for MIP synthesis in general was 1:4:20 (in mol) as sufficient to produce a stable complex interaction. Interactions between the template and the monomer were an equilibrium process, so as to shift the equilibrium towards the formation of template-monomer complex. The amount of monomer was added in excess. However, an excess amount of monomer could also cause the formation of polymers with non-specific binding sites.<sup>15</sup>

MIP made with the target synthesis product as much as 1 gram for one synthesis, DMAA stock was taken as much as 4.32 ml pipette into the lidded vial, then 65.15 mg of acrylamide was added into the vial and sonicated until the acrylamide get dissolved. Sonication served for the template introduction to the functional monomer. EGDMA as much as 865.14  $\mu$ L and AIBN 304.00  $\mu$ L were added to the vial and sonicated to remove oxygen. Vials were closed and sealed with aluminum foil and plastic wrap and were initiated at a temperature of 60-70°C for 24 hours with observations every 2 hours. NIP was synthesized by the same number and



conditions of MIP synthesis but without the addition of DMAA as a template. NIP synthesis was used as a benchmark to determine the ability of MIP in interacting with DMAA and as a comparison in the release of MIP from DMAA.

Organoleptically, synthesis results showed that MIP and NIP have solid form. MIP was yellowish white while the NIP was white (Figure 1).



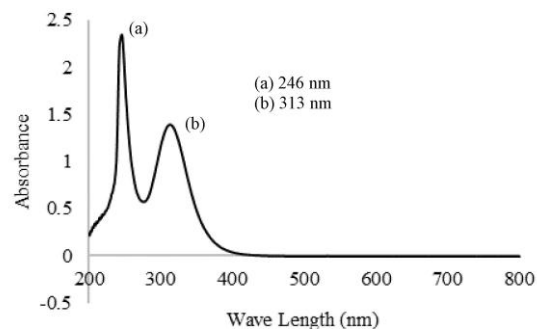
**Figure 1. Cristal form, (a) MIP and (b) NIP**

### Analysis with UV-Vis Spectrophotometer Determination of DMAA Wave-length

Analysis using UV-Vis spectrophotometer began with determining maximum wavelength of DMAA. DMAA was dissolved in chloroform then its maximum wavelength was measured in the range of 200-800 nm. The maximum wavelength of DMAA in chloroform was obtained at 313 nm (Figure 2).

Measurement of the maximum wavelength was conducted because with the maximum wavelength, the absorbance curve shape was flat and in that condition, Lambert-Beer law was fulfilled and errors in measurement would be very small.<sup>16</sup> DMAA maximum wavelength measurements (Figure 2) resulted in two

absorption peaks that of 246 nm and 313nm. Solvent used in the measurement of the DMAA maximum wavelength was chloroform. Chloroform is an organic solvent that has a minimum transparency limit in ultraviolet area at a wavelength of 250 nm,<sup>17</sup> so the 246 nm absorption peak was assumed to be the maximum wavelength of chloroform and 313 nm was a maximum wavelength of DMAA.



**Figure 2 Graphs on the measurement of DMAA maximum wavelength in chloroform. (a) 246 nm (b) 313 nm**

### DMAA Calibration Curve

A calibration curve was a line obtained from the points which expressed a concentration against absorbance absorbed after linear regression analysis was performed.<sup>18</sup> The maximum of calibration curve was performed at the DMAA maximum wavelength 313 nm. The main solution made is 1000 ppm, then the dilution series is created with a concentration of 700, 600, 500, 400, 300 and 200 ppm. The results of DMAA calibration curve in chloroform (Figure 3).

The results of calibration curve in Figure 3 resulted in a regression equation  $y = 0.0008x + 0.1399$  and the regression coefficients ( $R^2$ ) of 0.9972 with a correlation coefficient ( $r$ ) of 0.999. The regression coefficient ( $R^2$ ) of 0.998 stated that there was a close correlation and good linearity between DMAA concentration in chloroform and its absorbance. This was because the value range of  $R^2$  was within interval of  $0.9 < R^2 < 1$ .  $r$  value for 0,999 stated that all points lied on a straight line

with positive slope because the value was at  $-1 \leq r \leq 1$ .

Absorbance readable at the spectrophotometer was in the range between 0.2 to 0.8 because they were at a minimum range of error or error analysis can be accepted with an error in T reading which was 0.005, or 0.5% (photometric error).

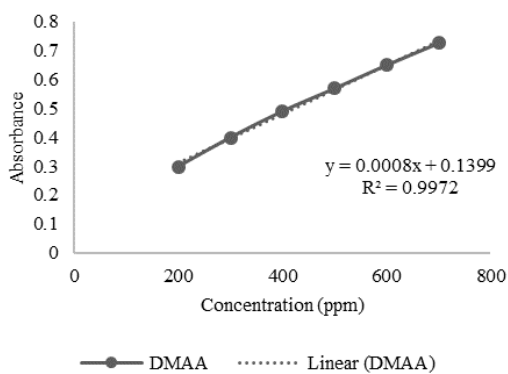


Figure 3. DMAA Calibration curve

### DMAA Determination in MIP Using UV-Vis Spectrophotometry

Determination of DMAA in MIP was performed by weighing MIP as much as 50 mg. The MIP was mixed with as much as 5 mL chloroform and stirred, then it was sonicated for 5 minutes to accelerate the extraction process of DMAA from MIP. The mixture was filtered and the filtrate was measured for its absorbance at 313 nm wavelength. The same treatment was performed on NIP which served as a comparison. Data showed that the DMAA absorbance in 50 mg samples of MIP was 0.453; containing DMAA 1.956875 mg, whereas the absorbance of NIP sample was 0.029; and it did not contain DMAA.

The results show MIP contained DMAA while the NIP did not contain DMAA as proven by the results of MIP and NIP wavelengths measurements (Figure 4). The MIP (blue) produced a peak at wavelengths of 313 nm, while the NIP did not produce a peak at a wavelength of 313 nm.

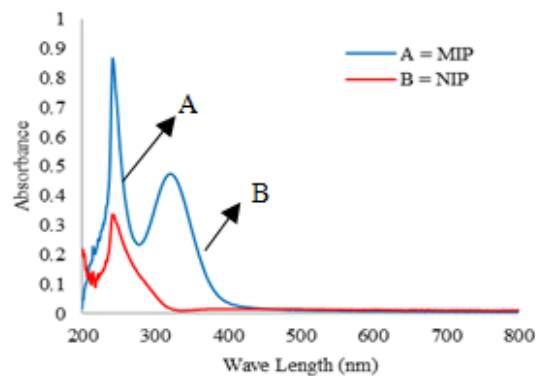


Figure 4. Overlay of MIP and NIP extraction result

### Characterization MIP/NIP Using SEM

Scanning Electron Microscopy (SEM) is a type of microscope that uses electrons instead of light to see objects with high resolution; SEM analysis was helpful to recognize microstructures (including porosity and cracks form) of solid things.<sup>19</sup> SEM analysis was conducted on MIP and NIP with each magnification of 500x and 25000x (Figures 5).

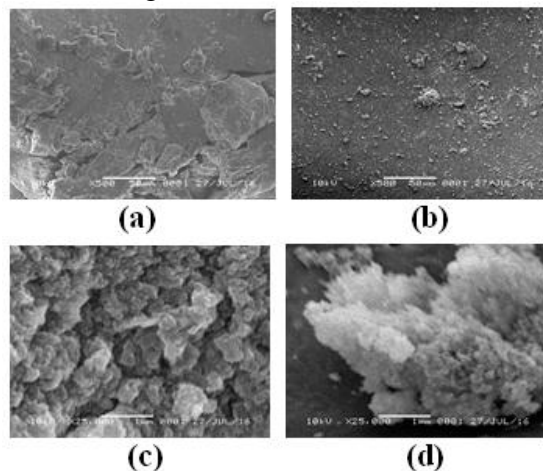


Figure 5. SEM Result at magnification of 500x on (a) MIP, (b) NIP and magnification of 25000x on (c) MIP, (d) NIP

SEM analysis shows morphological differences between MIP and NIP. MIP had an irregular, rough morphological structure (like micro particles with a small cavity), while the NIP was regular morphological structure with smooth surface. Regular NIP structure indicated that there was no specific binding sites formed by the template, while the cavity

formed in the MIP was due to template molecule printed.<sup>20</sup>

### Characterization MIP/NIP Using FTIR

Analysis by FTIR spectroscopy was based on the characteristics of the functional groups contained in the MIP and NIP sample. FTIR spectral data of each sample were obtained from the results of sample scanning with the FTIR instrument at IR region with wave number of 4400-400  $\text{cm}^{-1}$ . From the test of FTIR spectroscopy with the DMAA standard, IR spectrum was obtained (Figure 6).

FTIR spectrum of DMAA standard (Figure 6) showed some of different peaks in the absorption area of 3408.22  $\text{cm}^{-1}$ ; 2962.66  $\text{cm}^{-1}$ ; 2922.16  $\text{cm}^{-1}$ ; 2875.86  $\text{cm}^{-1}$ ; 1573.91  $\text{cm}^{-1}$ ; 1462.04  $\text{cm}^{-1}$  and 1377.17  $\text{cm}^{-1}$ . Absorption appeared in the area of 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$  was an amine group ( $\text{NH}_2$ ) stretching, absorption at wave number of 2962-2872  $\text{cm}^{-1}$  was a methyl group ( $\text{CH}_3$ ) stretching, absorption at wave number of 1650-1560  $\text{cm}^{-1}$  was NH bending, absorption at wave number of 1470-1430  $\text{cm}^{-1}$  was a  $\text{CH}_2$  bending, and absorption at wave number of 1390-1370  $\text{cm}^{-1}$  was a methyl group ( $\text{CH}_3$ ) bending.

After FTIR spectrum of DMAA standard was recognized, characterization was performed using FTIR toward samples of MIP and NIP (Figure 7). MIP and NIP Spectrum showed that the polymer had been formed as indicated by the absorption appeared at wave number of 1635.64  $\text{cm}^{-1}$ . Absorption at wave number of 1640-1635  $\text{cm}^{-1}$  was an acrylate group. Acrylate group was derived from acrylamide used as a functional monomer of constituent polymers.

FTIR spectrum of MIP and NIP produced did not have significant differences in the spectrum. Some of functional groups of DMAA were similar to the functional groups contained in the polymer framework of MIP and NIP, namely on the wave number of 3500-3400  $\text{cm}^{-1}$  region, the wave number 2962-2872  $\text{cm}^{-1}$ , the wave number 1470-

1430  $\text{cm}^{-1}$ , and the wave number 1390-1370  $\text{cm}^{-1}$ . However, at the wave number of 1650-1560  $\text{cm}^{-1}$  which was NH bending of DMAA was not visible on the FTIR spectrum of MIP. It was caused by not homogeneous DMAA contained in the MIP.

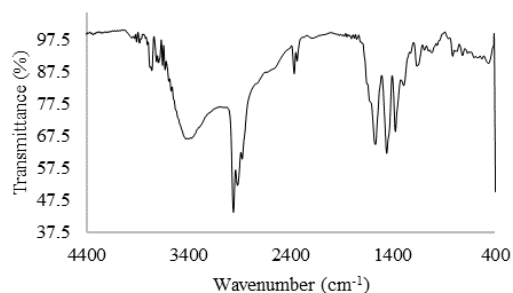


Figure 6. FTIR Spectrum of DMAA standard

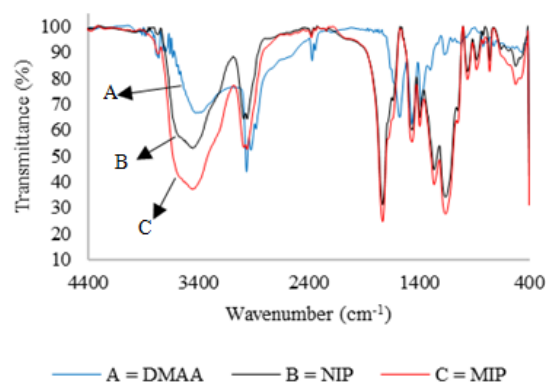


Figure 7. FTIR spectrum Overlay of MIP and NIP

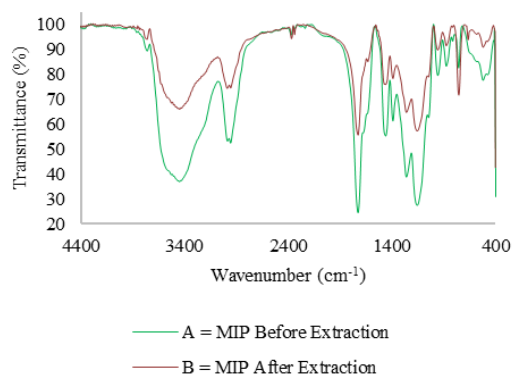
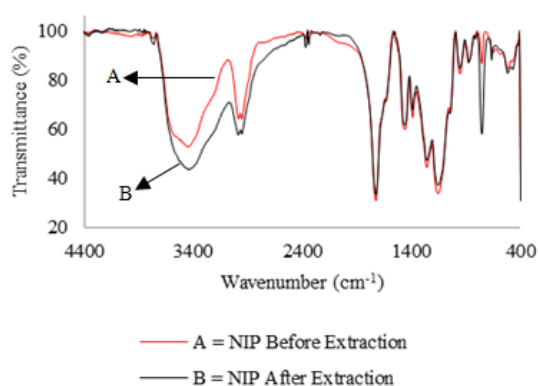


Figure 8. Overlay on FTIR spectrum of MIP before and after extraction

Characterization using FTIR was performed as well on MIP and NIP that had been extracted. The FTIR spectrum of MIP after extraction showed the same as FTIR spectrum of MIP before the extraction (Figure 8).

The same thing was shown by FTIR spectrum of NIP extracted with FTIR spectrum of NIP before extracted (Figure 9). No changes of functional groups contained in MIP and NIP spectrum either before and after extraction showed that DMAA was not detected in the MIP. It was caused by nonhomogeneous DMAA contained in the MIP.



**Figure 9. Overlay on FTIR spectrum of NIP before and after extraction**

## CONCLUSION

The making of Molecular imprinted polymers (MIP) was performed using bulk method. Materials used were DMAA as a template; acrylamide as a functional monomer; EGDMA as crosslinking; AIBN as initiator and chloroform as a porogen solvent with a comparison between the template: functional monomer: crosslinking (1:4:20) in moles.

Analysis with UV-Vis spectrophotometry showed that DMAA content extracted from MIP was 1.96 mg. Characterization by SEM showed morphological differences between MIP and NIP. Characterization using FTIR showed no significant differences between functional groups of MIP and NIP either before or after extraction because DMAA was not homogeneous in the MIP.

## ACKNOWLEDGMENT

This research was financially supported by Research and Innovation Scientific Group Grant of the Bandung Institute of Technology 2017.

## REFERENCES

1. Utomo DA. Upaya pencegahan penggunaan doping pada atlet cabang olahraga atletik di daerah istimewa Yogyakarta [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Yogyakarta; 2014.
2. Madlizzari, D. Hubungan antara tingkat pengetahuan tentang jenis doping dan bahayanya dengan perilaku pemakaian doping pada atlet UKM pencak silat UPI Bandung [Skripsi]. Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia; 2014.
3. WADA. Anti-doping testing figures report. <http://www.wada-ama.org>. 2015.
4. Zhang Y, Woods RM, Breitbach ZS, Daniel WA. 1,3-dimethylamylamine (DMAA) in supplements and geranium products: Natural or synthetic?. *Drug Test and Analysis*. 2012 Dec;4(12):986-90. doi: 10.1002/dta.1368.
5. WADA. The 2010 Prohibited list international standard, the world anti-doping agency code. <http://www.wada-ama.org>. 2010.
6. WADA. The 2016 Prohibited list international standard, the world anti-doping agency code. <http://www.wada-ama.org>. 2016.
7. Li JS, Chen M, Li ZC. Identification and quantification of dimethylamylamine in geranium by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry Insights*. 2012;7:47-58. doi: 10.4137/ACIS9969.
8. Sellergen J, Allender CJ. Molecularly imprinted polymers: A bridge to advanced drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005 Dec 6;57(12):1733-41.
9. Vasapollo G, Sole RD, Mergola L, Lazzoi MR, Scardino A, Scorrano S, et.al. Molecularly imprinted polymers: Present and future prospective. *International Journal of Molecular Science*. 2011;12(9):5908–5945. doi: 10.3390/ijms12095908.

10. Lorenzo CA, Concheiro A. Handbook of molecularly imprinted polymers. United Kingdom: Smithers Rapra Technology. 2013.
11. Spivak DA. Optimization, evaluation, and characterization of molecularly imprinted polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005 Dec 6;57(12):1779-94. DOI: 10.1016/j.addr.2005.07.012.
12. Kartasasmita RE, Hasanah AN, Ibrahim S. Synthesis of selective molecularly imprinted polymer for solid-phase extraction of glipizide by using a pseudo-template. *Journal of Chemical & Pharmaceutical Research*. 2013;5(10):351-355.
13. Nguyen TH, Ansell RJ. N-isopropylacrylamide as a functional monomer for noncovalent molecular imprinting. *Journal of Molecular Recognition*. 2011; 25(1):1-10. doi: 10.1002/jmr.1163.
14. Stuti JSPR, Nigam I. Synthesis and characterization of crosslinkable copolymers of MMA with diacrylate/dimethacrylate. *Malaysian Polymer Journal*. 2012;7(1): 34-41.
15. Windyasari I. Poli (Metil Metakrilat co Etilen Glikol Dimetakrilat) sebagai Kafein-Molecularly Imprinted Polymers (MIPs): Sintesis dan Karakterisasi [Tesis]. Bandung: Program Studi Magister Kimia Institut Teknologi Bandung; 2014.
16. Gandjar IG, Rohman A. Analisis obat secara spektroskopi dan kromatografi. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2012.
17. Day RA, Underwood AL. Analisis kimia kuantitatif, edisi keenam. Jakarta: Erlangga; 2002.
18. Harisman FR, Sugiarto D. Pengaruh waktu penggilingan terhadap kadar zat besi dalam ampas sari kedelai menggunakan spektrofotometer UV-Vis. *Jurnal Sains dan Seni Pomits*. 2014;3(2):5-8
19. Gunawan B, Azhari CD. Karakterisasi spektrofotometri IR dan scanning electron microscopy (SEM) sensor gas dari bahan polimer poly ethelyn glycol (PEG). *Jurnal Sains dan Teknologi*. 2010;3(2):1-17.
20. Gonzalez GP, Hernando PF, Alegria JSD. A morphological study of molecularly imprinted polymers using the scanning electron microscope. *Analytica Chimica Acta*. 2005; 557 (1-2):179-83.

## Identifikasi Kandungan Saponin dalam Ekstrak Kamboja Merah (*Plumeria rubra* L.) dan Daya Surfaktan dalam Sediaan Kosmetik

### Identification of Saponin Content in Red Frangipani (*Plumeria rubra* L.) Extract and Surfactant Potency in Cosmetic Preparations

Fulka Nurzaman<sup>1\*</sup>, Joshita Djajadisastra<sup>2</sup>, Berna Elya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Magister Herbal, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

\*Email: nusaherbsindns@gmail.com

Diterima: 22 Februari 2018

Direvisi : 15 April 2018

Disetujui: 10 Juli 2018

#### Abstrak

Saponin merupakan salah satu golongan senyawa pada bahan alam yang mempunyai sifat ampifilik serta dapat menurunkan tegangan permukaan. Penurunan tegangan permukaan disebabkan karena adanya senyawa sabun yang dapat merusak ikatan hidrogen pada air. Kamboja merah (*Plumeria rubra*) diketahui memiliki kandungan saponin. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan saponin ekstrak kamboja merah yang memiliki sifat menurunkan tegangan permukaan. Bagian tanaman kamboja merah (bunga, daun, dan batang) diekstraksi menggunakan lima macam pelarut. Masing-masing ekstrak yang diperoleh diuji kandungan saponin secara kualitatif. Uji tegangan permukaan dilakukan pada ekstrak kamboja merah yang memiliki busa tertinggi. Hasil uji kualitatif saponin menunjukkan bahwa ekstrak air bunga, daun, dan batang kamboja merah memiliki kandungan saponin tertinggi dibandingkan ekstrak pelarut lain. Kandungan saponin dalam ekstrak air kamboja merah bagian daun, batang, dan bunga dapat menurunkan tegangan permukaan dengan hasil terbaik diperoleh dari bagian bunga dengan nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC) sebesar 8,61%.

**Kata kunci: Saponin; Kamboja; Tegangan permukaan**

#### Abstract

Saponin is one group of compounds contained in natural materials that have amphiphilic properties and can reduce surface tension. The reduction of surface tension caused by a soap compound (Latin = *sapo*) that can disrupt hydrogen bonds in water. Red frangipani plant (*Plumeria rubra*) is known to have saponin content. The research objectives were to identify the saponin content of red frangipani plant extract (*Plumeria rubra*) which has the properties of reduction the surface tension. Part of red frangipani plant (flowers, leaves and stems) is extracted using five kinds of solvents. Each of the extracts obtained was then tested for saponin content qualitatively. Extract from each part of plant (flower, leaf, and stem) which have the highest foam is selected then tested surface tension using surface tensionmat equipment. The result of qualitative saponin test showed that flower, stem and flower extract of red frangipani with aqua demineralisata solvent had the highest saponin content compared to extract with other solvent. The content of saponins in *plumeria rubra* extract both from the leaves, stems and flowers can decrease the surface tension with the best results obtained from the flower extract with the value of *Critical Micelle Concentration* (CMC) at 8.61%.

**Keywords: Saponin; Frangipani; Surface tension**

## PENDAHULUAN

Saponin merupakan suatu glikosida yang memiliki aglikon berupa saponenin. Saponin dapat menurunkan tegangan permukaan air, sehingga akan mengakibatkan terbentuknya buih pada permukaan air setelah dikocok. Sifat ini mempunyai kesamaan dengan surfaktan. Penurunan tegangan permukaan disebabkan karena adanya senyawa sabun yang dapat merusak ikatan hidrogen pada air. Senyawa sabun ini memiliki dua bagian yang tidak sama sifat kepolarannya.<sup>1</sup> Struktur kimia saponin merupakan glikosida yang tersusun atas glikon dan aglikon. Bagian glikon terdiri dari gugus gula seperti glukosa, fruktosa, dan jenis gula lainnya. Bagian aglikon merupakan saponenin. Sifat ampifilik ini dapat membuat bahan alam yang mengandung saponin bisa berfungsi sebagai surfaktan.

Surfaktan adalah bahan yang umum dipakai dalam sediaan sabun. Surfaktan merupakan suatu molekul yang sekaligus memiliki gugus hidrofilik dan gugus lipofilik sehingga dapat mempersatukan campuran yang terdiri dari air dan minyak. Molekul surfaktan memiliki bagian polar yang suka akan air (hidrofilik) dan bagian non polar yang suka akan minyak/lemak (lipofilik). Bagian polar molekul surfaktan dapat bermuatan positif, negatif atau netral.<sup>2</sup>

Kosmetika pembersih adalah kosmetik perawatan utama yang digunakan untuk memelihara kesehatan kulit dan adneksanya agar tetap sehat serta dapat merawat kulit yang kurang sehat agar menjadi sehat. Berbagai produk pembersih pada umumnya mengandung *sodium lauryl sulfate* (SLS) atau *sodium laureth sulfate* (SLES). Keduanya merupakan surfaktan dan *emulsifier* yang berfungsi mengikat lemak dan kotoran. Selain mengikis minyak, kotoran, dan lemak, SLS dan SLES berfungsi sebagai *foaming agent*. Pemakaian produk SLS dan SLES dosis tinggi berkepanjangan bisa memicu iritasi. Keluhan terkait iritasi itu bisa berupa kulit

kering, bersisik, gatal, hingga ruam merah, dan jika memiliki kulit sensitif dapat muncul reaksi yang lebih kuat. SLS dan SLES merupakan surfaktan dari turunan minyak bumi dan gas alam yang setelah digunakan dapat menjadi limbah yang sukar terdegradasi sehingga menimbulkan pencemaran lingkungan.

Tanaman kamboja (*Plumeria*) berasal dari Meksiko, Amerika Tengah yang kemudian menyebar ke daerah tropis. Nama *Plumeria* diberikan untuk menghormati Charles Plumier (1646-1706) pakar botani dari Perancis.<sup>3</sup> Tanaman kamboja mulai dari akar, batang, getah, daun, kulit batang, dan bunga memiliki banyak manfaat. Akar kamboja dapat digunakan untuk mengobati kencing nanah, daun dapat mengobati bisul bernanah, kulit batang untuk menyembuhkan tumit pecah-pecah, getah kamboja dapat digunakan sebagai pengurang rasa sakit akibat gigi berlubang, gusi bengkak, dan mematangkan bisul.<sup>4</sup>

Kamboja juga merupakan tanaman obat dan dibudidayakan di kebun seluruh India sebagai pohon hias serta banyak digunakan dalam wewangian.<sup>5</sup> Bunga kamboja merah mengandung saponin dan glikosin dengan studi toksisitas akut memberikan hasil aman sampai dosis 2000 mg/kgBB tanpa ada kondisi letal pada hewan uji. Hasil penelitian menunjukkan LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kgBB.<sup>6,7</sup>

Penapisan fitokimia ekstrak daun kamboja merah mendeteksi kadar saponin yang cukup tinggi dan memiliki aktivitas antiinflamasi dan antelmintik.<sup>8</sup> Saat ini tanaman kamboja telah digunakan sebagai bahan baku dupa, aroma terapi, kosmetika, dan minuman kesehatan.<sup>4</sup>

Akar kamboja merah mengandung senyawa *plumericine*,  $\beta$ -*dihydroplumericin*, *isoplumericin*,  $\beta$ -*dihydroplumericin acid*, *fulvoplumericine*, dan *plumeride*. *Rubrinol* merupakan triterpenoid yang berperan sebagai antibakteri bersama *teraxasteryl acetate*, *lupeol*, *stigamateol*, *oleanolic acid* diisolasi dari kulit kayu kamboja. Bunga

kamboja memiliki kandungan senyawa *1-diethoxyethane, benzaldehyde, geraniol, citral, methylbenzoate, nerolidols, naphathelene, linalool, banzylbenzoate*, serta *methyl salicylate*.<sup>9</sup>

Batang kamboja merah mengandung *scopoletin,  $\beta$ -sitosterol, plumieride, fulvoplumerin*. Sedangkan akarnya mengandung *plumericine,  $\beta$ -dihydroplumericin, isoplumericin,  $\beta$ -dihydroplumerinic acid, fulvoplumerin*, dan *plumeride*.<sup>10</sup>

Bahan alam dengan kadar saponin tinggi diharapkan dapat menggantikan fungsi surfaktan dengan tingkat iritasi lebih rendah serta ramah lingkungan dalam sediaan pembersih. Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap tanaman kamboja merah menunjukkan bahwa tanaman tersebut secara fitokimia mengandung saponin yang bisa menimbulkan busa secara kualitatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi kandungan saponin ekstrak tanaman kamboja merah yang memiliki sifat menurunkan tegangan permukaan.

## METODE

Desain penelitian ini adalah studi eksperimental laboratorium. Kegiatan yang dilakukan meliputi pembuatan simplisia dan ekstraksi kamboja merah (*Plumeria rubra*) serta uji kualitatif saponin dan uji tegangan permukaan dari ekstrak tanaman kamboja merah (*Plumeria rubra*). Penelitian dilakukan di Laboratorium Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia.

### Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain timbangan (Kenko), lemari pengering (Mommert), *grinder, maserator, rotary evaporator*, lemari pendingin, *rotary shaker, freeze dryer*, Surface tensiometer (Cole Parmer® Model 21), pH meter (Ohaus 3100). Bahan yang digunakan adalah bagian tanaman kamboja merah meliputi bunga, daun, dan batang

yang diperoleh dari TPU Kramat Kelurahan Sukatani, Depok, akua demineralisasi (Brataco), etanol 96% (Brataco), propilen glicol (Dow chemical), asam klorida (Merck), pereaksi Liebermann-Burchard, dan kloroform (Mallincrodt).

### Prosedur kerja

#### Preparasi dan pembuatan simplisia

Simplisia yang digunakan adalah bagian bunga, daun, dan batang tanaman kamboja merah. Bagian tanaman kamboja merah kemudian dideterminasi atau diidentifikasi di Herbarium LIPI Cibinong dan telah diperoleh hasil yang sesuai dengan Nomor 2288/IPH.1.01/If.07/X/2017. Masing-masing bagian tanaman tersebut dicuci bersih dan dipotong-potong kemudian dikeringkan menggunakan lemari pengering. Selanjutnya bagian tanaman dihaluskan menggunakan mesin penggiling hingga menjadi serbuk. Simplisia disimpan dalam wadah kering tertutup rapat dalam ruangan yang terlindung dari cahaya matahari.

#### Ekstraksi tanaman kamboja merah

Ekstraksi kamboja merah dilakukan secara maserasi sesuai dengan prosedur Farmakope Herbal Indoensia. Pemilihan jenis pelarut dilakukan berdasarkan sifat saponin yang dapat larut dalam pelarut polar sehingga proses ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut polar dan campurannya meliputi air, etanol, dan propilen glikol.<sup>11</sup> Serbuk simplisia dari masing masing bagian tanaman yaitu bunga, daun, dan bagian batang diekstraksi secara maserasi menggunakan 5 jenis pelarut dengan perbandingan simplisia dan pelarut (1:10) (Tabel 1).

Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 50 gram, kemudian dimasukkan ke dalam bejana maserator. Pelarut ditambahkan sebanyak 500 gram. Perendaman dilakukan selama 6 jam sambil sekali-sekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan pengendapan, dekantasi, dan filtrasi.



Proses penyarian diulangi dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama, sehingga diperoleh jumlah maserat kurang lebih dua kalinya. Semua maserat terkumpul dievaporasi pada suhu 65°C. Untuk pelarut yang menggunakan air 100% evaporasi dilakukan menggunakan *freeze dryer*. Maserat dievaporasi hingga diperoleh ekstrak cair dengan bobot 100 gram. Jika setelah ditimbang bobot kurang dari 100 gram, maka disetarakan dengan menggunakan pelarut yang sama hingga bobotnya 100 gram. Bobot ekstrak ini ditetapkan berdasarkan batasan mengenai ekstrak cair yang dibuat sedemikian rupa sehingga 1 bagian simplisia sesuai dengan 2 bagian ekstrak cair.<sup>12</sup> Ekstrak cair tersebut kemudian dimasukkan ke dalam wadah tertutup dan diberikan label sesuai kode simplisia dan pelarut. Masing-masing ekstrak tanaman kamboja merah (*Plumeria rubra*) diukur pH nya menggunakan pH meter dan diamati organoleptisnya (warna, rasa, dan bau).

### Uji kualitatif saponin

Masing-masing ekstrak kamboja merah (*Plumeria rubra*) dilakukan uji kualitatif saponin menggunakan uji busa. Ekstrak kamboja merah diencerkan dengan akua demineralisata dengan perbandingan 1:1, kemudian dikocok selama 10 menit. Kandungan saponin ditunjukkan dengan

busa yang stabil selama 30 menit.<sup>13</sup> Tinggi busa masing-masing ekstrak diukur menggunakan penggaris. Ekstrak yang menghasilkan busa tertinggi kemudian dilakukan uji lanjutan yaitu uji tegangan permukaan.

### Pengukuran tegangan permukaan

Uji tegangan permukaan ekstrak kamboja merah dilakukan dengan metode cincin du Noüy menggunakan alat Surface Tensiomat. Ekstrak yang diukur tegangan permukaan dilarutkan dengan akua demineralisata sehingga diperoleh konsentrasi larutan ekstrak 0%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30% dan 50%. Skala yang ditunjukkan alat merupakan nilai tegangan permukaan larutan ekstrak.<sup>14</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi dilakukan secara maserasi dengan membandingkan tiga jenis bagian dari tanaman kamboja merah yaitu bagian bunga, daun, dan batang menggunakan 5 jenis pelarut. Metode maserasi dilakukan sesuai dengan prosedur Farmakope Herbal Indonesia. Hasil karakterisasi ekstrak kamboja merah terdapat pada tabel 2.

Seluruh ekstrak ditentukan kandungan saponin melalui uji busa. Tabel 3 menunjukkan hasil uji busa dari ekstrak kamboja merah.

**Tabel 1. Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi**

Jenis Simplisia	Kode Sample	Pelarut Ekstrak
Bunga Kamboja	A1	Air
	A2	Air : Etanol 96% (70:30)
	A3	Air : Etanol 96% (50:50)
	A4	Air : Etanol 96% (30:70)
	A5	Air : Etanol 96% : Propilenglikol (40:30:30)
Daun Kamboja	B1	Air
	B2	Air : Etanol 96% (70:30)
	B3	Air : Etanol 96% (50:50)
	B4	Air : Etanol 96% (30:70)
	B5	Air : Etanol 96% : Propilenglikol (40:30:30)
Batang Kamboja	C1	Air
	C2	Air : Etanol 96% (70:30)
	C3	Air : Etanol 96% (50:50)
	C4	Air : Etanol 96% (30:70)
	C5	Air : Etanol 96% : Propilenglikol (40:30:30)

**Tabel 2. Hasil Karakterisasi Ekstrak Kamboja merah**

Kode Ekstrak	Hasil				
	Bentuk	Bau	Rasa	Warna	pH
A1	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	4,61
A2	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	5,42
A3	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,06
A4	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,13
A5	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	5,72
B1	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	5,21
B2	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	5,53
B3	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	5,84
B4	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,42
B5	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,03
C1	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	5,08
C2	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,23
C3	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,82
C4	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,91
C5	Ekstrak Cair	Khas	Pahit	Kecoklatan	6,45

**Tabel 3. Hasil uji busa ekstrak Kamboja Merah**

Jenis Ekstrak	Kode Sample	Busa	Tinggi Busa (mm)
Bunga Kamboja	A1	Ada	25
	A2	Ada	10
	A3	Ada	7
	A4	Ada	10
	A5	Ada	1
Daun Kamboja	B1	Ada	23
	B2	Ada	13
	B3	Ada	5
	B4	Ada	5
	B5	Tidak Ada	-
Batang Kamboja	C1	Ada	15
	C2	Ada	12
	C3	Ada	5
	C4	Ada	5
	C5	Ada	1

Secara umum dari hasil pengujian terjadi busa yang menandakan bahwa dalam ekstrak kamboja merah mengandung saponin.<sup>5</sup> Uji busa menunjukkan bahwa ekstrak air kamboja merah menghasilkan busa yang lebih tinggi dibandingkan pelarut lain dengan busa tertinggi dihasilkan dari bagian bunga. Pemilihan jenis pelarut berpengaruh pada hasil ekstraksi. Air merupakan pelarut yang memiliki kepolaran tertinggi sehingga memiliki daya melarutkan saponin lebih besar. Saponin memiliki sifat yang sangat larut dalam air, membentuk busa koloidal, dan memiliki

sifat detergen yang baik.<sup>15</sup> Berdasarkan hasil pengukuran busa diketahui bahwa ekstrak A1 memiliki busa tertinggi dibandingkan ekstrak B1 dan C1, sehingga diduga bahwa bagian bunga kamboja merah mengandung senyawa saponin paling tinggi dibandingkan bagian daun dan batang. Kandungan saponin yang terdapat pada ekstrak air kamboja merah dapat menurunkan tegangan permukaan. Tabel 4 menunjukkan hasil uji tegangan permukaan tiga bagian ekstrak air kamboja merah.

Ekstrak A1 yaitu ekstrak bunga kamboja merah dengan pelarut air

diperoleh gambaran grafik penurunan tegangan permukaan ditunjukkan pada Gambar 1. Grafik menunjukkan nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC) melalui perpotongan garis penurunan tegangan permukaan dengan garis konsentrasi ekstrak dimana nilai tegangan permukaannya relatif sama, kemudian diekstrapolasi sehingga diketahui pada konsentrasi tersebut terjadi CMC. Secara teori, CMC dapat terjadi dengan adanya penambahan surfaktan dalam larutan akan menyebabkan turunnya tegangan permukaan larutan. Setelah mencapai konsentrasi tertentu, tegangan permukaan akan konstan walaupun konsentrasi surfaktan ditingkatkan. Bila surfaktan ditambahkan melebihi konsentrasi ini maka surfaktan mengagregasi membentuk misel. Konsentrasi terbentuknya misel ini

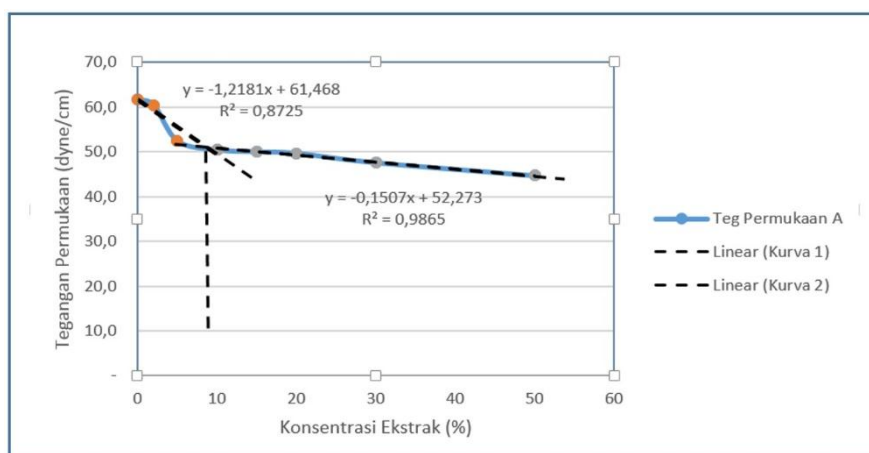
disebut *Critical Micelle Concentration* (CMC). Tegangan permukaan akan menurun hingga CMC tercapai. Setelah CMC tercapai, tegangan permukaan akan konstan yang menunjukkan bahwa antar muka menjadi jenuh dan terbentuk misel yang berada dalam keseimbangan.<sup>16</sup>

Gambar 1 diperoleh hasil pengukuran tegangan permukaan ekstrak A1, diperoleh persamaan garis :  $y = -1,2181x + 61,468$  dan  $y = -0,1507x + 52,273$  sehingga setelah dihitung perpotongannya diperoleh hasil  $x = 8,61$ . Dengan demikian nilai CMC untuk ekstrak air bunga kamboja merah (*Plumeria rubra*) pada konsentrasi 8,61%.

Ekstrak B1 yaitu ekstrak daun kamboja merah dengan pelarut air diperoleh gambaran grafik penurunan tegangan yang ditunjukkan pada Gambar 2.

**Tabel 4. Hasil uji tegangan permukaan ekstrak Kamboja Merah**

Konsentrasi Ekstrak (%)	Rata-rata Hasil Pengukuran Tegangan Permukaan (dyne/cm)		
	A1	B1	C1
0	61,8 ± 0,1	61,8 ± 0,1	61,8 ± 0,1
2	60,5 ± 0,6	55,1 ± 1,9	53,8 ± 0,6
5	52,4 ± 1,2	53,5 ± 0,4	52,2 ± 0,4
10	50,5 ± 0,9	52,3 ± 1,5	49,3 ± 0,8
15	50,1 ± 1,0	49,6 ± 1,4	45,8 ± 0,6
20	49,7 ± 0,6	48,0 ± 0,2	43,4 ± 0,8
30	47,6 ± 0,5	48,1 ± 0,1	42,4 ± 0,9
50	44,7 ± 0,4	44,6 ± 0,4	41,6 ± 0,6



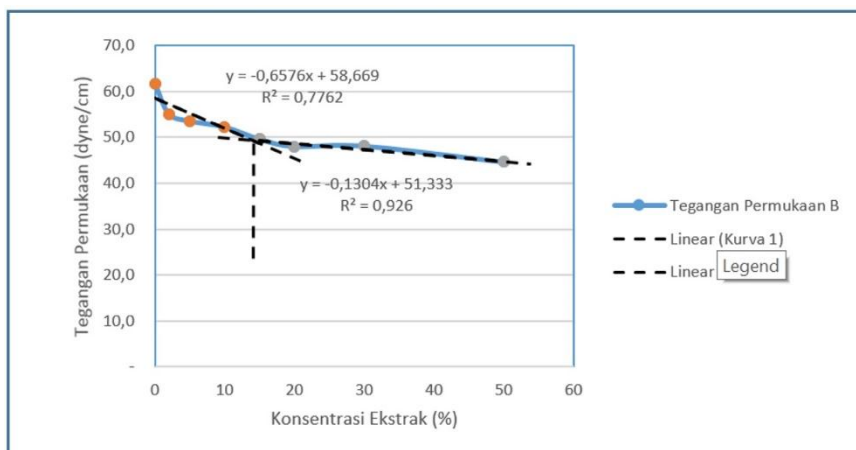
**Gambar 1. Pengukuran Tegangan Permukaan Ekstrak Bunga Kamboja Merah (A1)**

Dari Gambar 2, hasil pengukuran tegangan permukaan ekstrak B1, diperoleh persamaan garis  $y = -0,6576x + 58,669$  dan  $y = -0,1304x + 51,333$  sehingga setelah dihitung perpotongannya diperoleh hasil  $x = 13,92$ . Dengan demikian nilai CMC untuk ekstrak air daun kamboja merah (*Plumeria rubra*) pada konsentrasi 13,92%

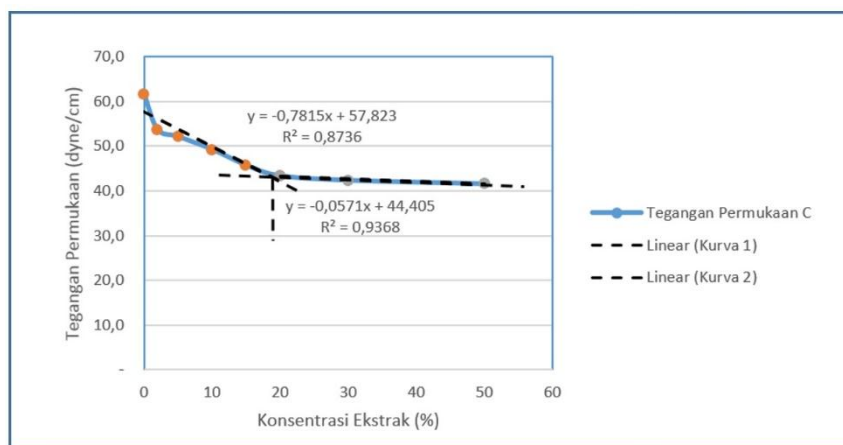
Kode ekstrak C1 yaitu ekstrak batang kamboja merah dengan pelarut air diperoleh gambaran grafik penurunan yang ditunjukkan pada Gambar 3. Gambar 3 menunjukkan hasil pengukuran tegangan permukaan ekstrak C1, diperoleh persamaan garis  $y = -0,7815x + 57,823$  dan  $y = -0,0571x + 44,405$ , sehingga setelah dihitung perpotongannya diperoleh hasil  $x = 18,52$ . Dengan demikian nilai CMC untuk ekstrak air bunga kamboja merah

(*Plumeria rubra*) adalah pada konsentrasi 18,52%

Hasil pengujian tegangan permukaan pada beberapa sampel ekstrak tanaman kamboja merah menunjukkan bahwa baik bagian bunga, daun dan batang dapat menurunkan tegangan permukaan. Hasil terbaik diberikan oleh ekstrak A1 yang berasal dari bagian bunga dan pelarut air 100%, karena dengan nilai konsentrasi terkecil dapat memberikan nilai CMC dibandingkan dengan ekstrak lainnya. Berdasarkan hasil penelitian ini ekstrak bunga tanaman kamboja merah dapat dimanfaatkan untuk formulasi sediaan kosmetika pembersih yang memerlukan bahan bersifat surfaktan yang dapat mengangkat kotoran sebagai efek fungsi pembersih.



Gambar 2. Pengukuran Tegangan Permukaan Ekstrak Daun Kamboja Merah (B1)



Gambar 3. Pengukuran Tegangan Permukaan Ekstrak Batang Kamboja Merah (C1)

## KESIMPULAN

Ekstrak bunga kamboja merah memiliki kandungan saponin yang mempunyai sifat dapat menurunkan tegangan permukaan dengan nilai CMC pada konsentrasi 8,61%.

## SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut meliputi fraksinasi agar dapat diperoleh kandungan saponin yang lebih tinggi dari tanaman kamboja merah dan penentuan nilai *Hydrophilic Lipophilic Balance* (HLB) dari ekstrak tanaman kamboja merah.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Program Studi Magister Herbal, Fakultas Farmasi Universitas Indonesia atas dukungan dan bantuan sarana dan prasarana sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Dyck SV, Gerbaux P, Flammang P. Qualitative and quantitative saponin contents in five sea cucumbers from the Indian Ocean. *Mar Drugs*. 2010 Jan;8(1):173-89.
2. Martin MR, Rhein LD. *Surfactants in cosmetics*, second edition, New York : Marcel Dekker Inc, New York. 2008.
3. Farooque A, Mazumder A, Shambhawe S, Mazumder R. Review on plumeria acuminata. *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*. 2012; 1(2): 467-469
4. Wrsiati LP. Karakteristik dan toksisitas ekstrak bubuk simplisia bunga kamboja cendana (*Plumeria alba*) serta peranannya dalam meningkatkan aktivitas antioksidan enzimatis pada tikus sprague dawley (disertasi) . Denpasar: Universitas Udayana; 2011.
5. Surendra KR, Sharma, Kumar N. Pharmacognostical standardisation of plumeria acutifolia (poir) bark. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012 Dec;4 (4):54-57.
6. Sirisha K, Rajendra Y, Gomathi P, Madhavi M, Himabindu G, Aparna Y.(2014). Comparative phytochemical and pharmacological evaluation of flowers of *Plumeria rubra* L. F. *Rubra* and *Plumeria rubra* f. *Lutea*. *British Biomedical Buletin*. 2014;2(1):49-57.
7. Zaheer Z. Antimicrobial activity of essential oil of flowers of plumeria alba Linn (apocynaceae). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2010;2(4): 155-57.
8. Ajit K, Indranil C, Arti S, Kopal. Extraction and evaluation of pharmacological activity of saponin extract of plumeria rubra leaves. *Pharmacologyonline*. 2009;1:969-974.
9. Shinde PR, Patil PS, Bairagi VA. Phytopharmacological review of plumeria species. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 2014;3(2):217-27.
10. Devprakash RT, Gurav S, Kumar S, Mani T. An review of phytochemical constituents & pharmacological activity of plumeria species. *International Journal of Current Pharmaceutical research*. 2012;4(1);1-6.
11. Suharto MAP, Edy HJ, Dumanauw JM. Isolasi dan identifikasi senyawa saponin dari ekstrak metanol batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum* L.). *Pharmacon*. 2012; 1 (2); 86-92.

12. Departemen Kesehatan RI. Farmakope herbal indonesia edisi I. Jakarta: Departemen Kesehatan; 2008.
13. Wijaya WH. Uji efektivitas sediaan tonik rambut ekstrak biji klabet (*trigonella foenum-graecum* L.) pada proses pertumbuhan rambut (tesis). Depok: Universitas Indonesia; 2013.
14. Ghosh P. Surface tension. nptel-chemical engineering-interfacial engineering. India: IIT; 2009.
15. Chapagain BP, Wiesman Z, Larvicidal activity of the fruit mesocarp extract of *balanites aegyptiaca* and its saponin fractions against *aedes aegypti*. *Dengue Bulletin*. 2015;29
16. Kowalsky SJ, Kulczynski K. Reduction of fractures in dried clay-like materials due to specific surfactant, *Chemical Engineering Research and Design*, 2013;91(2), 254-63.

## The Pharmaceutical Availability of Gambier Leaves Bioactive Fraction Coated Tablet in Simulated Human Body Fluids

### Ketersediaan Farmasi Tablet Salut Selaput Fraksi Bioaktif Daun Gambir di Simulasi Cairan Tubuh Manusia

Indah Sulistyowati\*, Nanang Yunarto, Nurul Aini, Kelik M Arifin

Center for Research on Biomedic and Basic Health Technology  
National Institute of Health Research and Development, Jakarta, Indonesia  
\*E-mail: indahsulistyowati26@gmail.com

Diterima: 3 Maret 2018

Direvisi: 16 Mei 2018

Disetujui: 4 Juli 2018

#### Abstract

The widespread usage of traditional medicine either in the developed or developing countries, makes traditional medicine requirements become a major concern in terms of assuring the safety and effectiveness of treatment. WHO suggested dissolution study to support traditional medicine clinical trials. The catechins from gambier could reduce atherosclerotic lesions case caused by elevated levels of cholesterol, LDL, and triglycerides. Catechin is hygroscopic that becoming unstable. Raising the stability, gambier is made to a coated tablet. This study aimed to determine the condition of gambier leaves bioactive fraction coated tablet in simulated human body fluids through an *in vitro* testing using dissolution tester. Three formulations coated tablet with different coating percentage had been tested using dissolution tester apparatus. The test was conducted in water, acid, and buffer as dissolution medium to generate the dissolution profile. Tablet evaluation showed that the three formulations dissolved  $71.25\% \pm 6.26$  to  $91.05\% \pm 3.05$  in the water, acid, and buffer dissolution medium. The gambier leaves bioactive fraction coated tablet had more than 70% pharmaceutical availability in simulated human body fluids.

**Keywords:** Catechin; Coated tablet; Dissolution test; Gambier leaves bioactive fraction.

#### Abstrak

Penggunaan obat tradisional secara luas di negara-negara maju maupun berkembang menjadikan pentingnya penetapan syarat obat tradisional untuk keamanan dan keefektifan pengobatan. WHO memasukkan parameter uji disolusi sebagai data yang diperlukan untuk menunjang uji klinis obat tradisional. Katekin dari gambir berkhasiat mengurangi lesi aterosklerosis pada kasus peningkatan kadar kolesterol, LDL, dan trigliserida. Katekin bersifat higroskopis sehingga untuk meningkatkan kestabilannya dibuat tablet salut selaput. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kelarutan tablet salut selaput fraksi bioaktif daun gambir di dalam cairan tubuh manusia dengan alat uji disolusi. Tiga tablet dengan variasi prosentase penyalut diuji kelarutannya dengan menggunakan alat uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dalam media disolusi air, asam, dan buffer untuk mengetahui profil disolusinya pada interval waktu tertentu. Hasil uji disolusi menunjukkan kelarutan katekin sebesar  $71,25\% \pm 6,26$  sampai  $91,05\% \pm 3,05$  untuk semua variasi tablet di media disolusi air, asam, dan buffer. Tablet salut selaput fraksi bioaktif daun gambir mempunyai nilai ketersediaan farmasi lebih dari 70% di dalam simulasi cairan tubuh manusia.

**Kata kunci:** Fraksi bioaktif daun gambir ; Katekin; Tablet salut selaput; Uji disolusi.

## INTRODUCTION

According to World Health Organization, more than 50% population of a country use traditional medicine as medicaments for threatening short and chronic ailments, termed as complementary medicine.<sup>1</sup> The acceptability of traditional medicine is increasing now a day due to their affordability, effectiveness, and less toxicities.<sup>2</sup> The medicinal plant's overflow availability and affordable price underlie studies of medicine raw material.<sup>3</sup>

Recent studies showed Indonesian pharmaceutical industries imported more than 90% medicine raw material for chemical medicine, worth USD 959 million.<sup>4,5</sup> Optimizing the potential of medicinal plants is expected to reduce the raw material import dependency also stabilizing the price and availability.<sup>3</sup>

Indonesia as one of developing countries has very potential biodiversity to be developed, among others medicinal plants. Indonesian Ministry of Trade reported in 2013, Indonesia exported traditional medicine worth \$23,44 million.<sup>6</sup> Gambier is one of the medicinal plants that can be found in Indonesia and become west Sumatra top export commodities. It dominates almost 90% gambier source in Indonesia.<sup>7</sup>

Gambier has 35-95% catechin as the main component that can reduce levels of cholesterol, LDL, triglycerides and increases levels of HDL with 20 mg dose/200 g mice weight.<sup>8,9</sup> Besides catechin, there are epicatechin, procyanidin, gambierin, red catechu, quercetin, and also fat, wax, and alkaloids.<sup>10,11</sup>

Due to the widespread usage of traditional medicine, many pharmaceutical companies produce various traditional medicine formulations inclusive of a tablet. Ensuring the quality, The National Agency of Drug and Food Control requires some physical and chemical parameters to be fulfilled. WHO suggested dissolution studies to support clinical trials of herbal products.<sup>12</sup>

Bioavailability is one of the tablet quality requirement to assure the tablet gives therapeutic effects. The bioavailability test as an *in vivo* performance can be predicted through *in vitro* testing using dissolution tester. The dissolution test will show the tablet pharmaceutical availability that represents the amount of dissolved active substances. The higher active substances dissolved, the higher active substances absorbed in stomach and intestines to give therapeutic effects.<sup>13</sup>

Catechin is hygroscopic due to its many hydroxyls.<sup>14</sup> Furthermore, excessive ultraviolet radiation including high influence rate and long period radiation decreased the level of total catechin.<sup>15</sup> The instability of catechin is proven that after six weeks, catechin in gambier mouthwash decreased 5,06%.<sup>16</sup> Increasing the stability, gambier requires to be fractionated and the tablets require to be coated. While to ascertain the efficacy, the tablets require dissolution test.

Gambier leaves extract was fractionated with ethyl acetate due to Kassim found that the highest catechin was in ethyl acetate than either in methanol or in hot water.<sup>17</sup> Gambier tablet was formulated into 4%, 6%, and 8% weight gain accordance to Subburayalu, that opadry AMB as a protective layer found to be stable at 4%, 6%, and 8% of weight gain.<sup>18</sup>

Dissolution profile is the time required for tablets to dissolve in the dissolution medium. The dissolution profile differences occur due to the formulas. The aim of this study is to determine the dissolution profile of three different coating percentage tablets in simulated human body fluids: water, acid, and buffer.

The dissolution test was carried out in three dissolution medium that represents a place of drugs absorption. Water represents major human body fluids, acid medium pH 1.2 represents gastric fluids, and buffer medium pH 6.8 represents intestinal fluids.<sup>19</sup> The tablets were tested in a wide



physiological pH range from 1.2 to 7.8 to determine the solubility characteristic.<sup>2</sup>

## METHOD

This study was conducted in Pharmacy Laboratory, Center for Research on Biomedic and Basic Health Technology, National Institute of Health Research and Development. Three different coating percentage tablets of gambier leave bioactive fraction had been tested using dissolution tester apparatus. The test was conducted in three simulated human body fluids (without enzyme): water, acid, and buffer. Dissolved catechin in dissolution medium was analyzed using high performance liquid chromatography (HPLC).

## Equipment and materials

The equipment were: analytical balance (Mettler Toledo), dissolution tester (Hanson Vision G2 Elite), high performance liquid chromatography (Waters Alliance 2695).

The materials were: catechin reference (Sigma Aldrich), methanol LC grade (Merck), trifluoroacetic acid (Merck), acetonitrile LC grade (Merck), formic acid (Merck), universal pH tape measurement (Merck), chloride acid 32% (Merck), potassium dihydrogen phosphate (Merck), sodium chloride (Merck), sodium hydroxide (Merck), distilled water, microcrystallin cellulose (Avicel PH 102), polyvinyl pyrrolidone (PVP Kollidon K30), Magnesium stearate, sodium starch glycolate (Primojel), talc, aerosil, and opadry AMB white (Colorcon).

## Samples

The samples were: core tablet of gambier bioactive fraction, tablet A: 4% weight gain coated tablet of gambier leaves bioactive fraction, tablet B: 6% weight gain coated tablet of gambier leaves bioactive fraction, and tablet C: 8% weight gain coated tablet of gambier leaves bioactive fraction.

## Gambier leaves extract fractionation

Amount of gambier leaves extract was fractionated with ethyl acetate. The fractionation was preceded by 6-hour maceration. Percolation is afterward. The fractionation was done up to limpid fraction.<sup>17</sup>

## Tablet coating

The core tablet of gambier bioactive fraction was coated with opadry AMB white suspension. The tablet coating was conducted with a round coating pan that rolling stable. The opadry AMB suspension was sprayed with spray gun into the pan contained the core tablet. Whereas in front of the pan, there is a hot air blower that blown a hot air into the pan to dry up the tablet. The air inside the pan was suctioned out with vacuum exhaust. The coating was done up to 4%, 6%, and 8% of weight gain.<sup>20</sup>

## Simulated gastric fluid pH 1.2

2.0 g of sodium chloride dissolved in 7.0 ml of chloride acid 32%, diluted with distilled water up to 1000 ml.<sup>19</sup>

## Simulated intestinal fluid pH 6.8

8.96 g of sodium hydroxide was added into 68.05 g potassium dihydrogen phosphate then dilute with distilled water up to 1000 ml.<sup>19</sup>

## Dissolution studies

Dissolution studies were carried out in 900 ml, in each of distilled water, simulated gastric fluid pH 1.2, and simulated intestinal fluid pH 6.8 using Hanson Vision G2 Elite type II (paddle) dissolution test apparatus. The dissolution medium was maintained at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  and a speed of 100 rpm paddle stirrer. A 10 ml aliquot was withdrawn at different time intervals (15, 30, 45, and 60 minutes), filtered, and replaced with 10 ml of fresh dissolution medium to maintain a constant volume. The aliquot was analyzed using high performance liquid chromatography.<sup>21</sup>

**Catechin assay**

The aliquot was analyzed by high performance liquid chromatography that equipped with a 4.6 x 150 mm Sun Fire column and PDA detector. Catechin was detected at 280 nm with 0.45 ml/min flow rate and 1.0 µL volume of injection. The method is using 0.03% trifluoroacetic acid in acetonitrile:distilled water (5:95) as mobile phase A and 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile as mobile phase B with gradient condition: 0-4 minutes (100% A), 4-20 minutes (71.5 A; 28.5 B) and 20-30 minutes (100% B).<sup>9</sup>

**RESULT AND DISCUSSION**

Dissolution is a movement of particles from a solid into a solvent (medium) where the particles become a solution. The dissolution studies show the tablets ability to release active substances inside that dissolve in gastric or intestinal fluids. The dissolution test will confirm disintegration time due to disintegration time simply indicates the time it takes for the tablet to

disintegrate into small particles, without giving assurance that the tablet is able to release the active substances inside.<sup>22</sup> Tablet with fast disintegration time is not necessarily high soluble that the dissolution test is required. The dissolution test describes the release of the drug into a bioavailability form.<sup>23</sup>

The dissolution results as the means of percents dissolved versus time for core tablet of gambier bioactive fraction, tablet A, tablet B, and tablet C coated tablet of gambier leaves bioactive fraction are given in Table 1. The dissolution profile of all samples in water, acid, and buffer dissolution medium is given in figure 2, 3, and 4 respectively.

The chromatogram in figure 1, showed catechin reference and dissolved catechin peak at thirteenth minutes of retention time. The retention time similarity between catechin reference and dissolved substances in dissolution medium confirmed that the dissolved substance is catechin.

**Table 1. Dissolution Test Result**

Medium and Time	Dissolution Test Result (%)				
	Core Tablet	Tablet A	Tablet B	Tablet C	
Water	15'	84.74 ± 3.97	87.43 ± 4.36	91.05 ± 3.05	90.14 ± 2.25
	30'	86.93 ± 3.92	89.92 ± 2.35	87.97 ± 5.42	87.51 ± 2.43
	45'	87.49 ± 5.28	89.25 ± 2.53	90.71 ± 0.83	86.76 ± 4.40
	60'	88.15 ± 2.85	86.96 ± 1.19	88.27 ± 0.80	85.36 ± 4.48
Acid pH 1.2	15'	86.95 ± 6.49	86.08 ± 3.61	90.68 ± 8.58	89.69 ± 8.23
	30'	84.09 ± 4.66	92.54 ± 2.02	93.03 ± 2.39	86.73 ± 5.25
	45'	83.47 ± 5.78	80.69 ± 2.95	88.55 ± 5.84	97.39 ± 2.28
	60'	94.42 ± 2.42	91.65 ± 6.62	92.68 ± 3.42	93.37 ± 2.94
Buffer pH 6.8	15'	83.62 ± 5.15	82.16 ± 4.50	79.66 ± 2.77	71.25 ± 6.26
	30'	73.43 ± 2.40	67.39 ± 2.66	70.96 ± 1.32	65.57 ± 3.31
	45'	60.74 ± 2.34	55.97 ± 1.61	55.46 ± 3.65	54.26 ± 3.01
	60'	56.79 ± 1.25	48.77 ± 2.53	50.31 ± 3.94	49.66 ± 1.30

Catechin is poorly soluble in water but dissolves easily in hot water.<sup>17,24</sup> Dissolution medium with 37°C temperature has enhanced catechin solubility in water. Catechin in the core and coated tablets dissolved 84.74% ± 3.97 to 91.05% ± 3.05 (Table 1) in water at the first fifteen minutes.

In water dissolution medium, tablet A, B, and C had nearly the same profile dissolution with core tablet of gambier leaves bioactive fraction (Figure 2). All samples dissolved significantly at the first fifteen minutes and dissolved stably up to

the sixtieth minute. According to the data, tablet coating is not affecting drugs release accordance to Patel.<sup>25</sup>

Dissolved catechin in water dissolution medium showed in the first fifteen minutes, the core tablet and tablet A, B, and C dissolved more than 80% but decreased slightly in the last sixty minutes (figure 2). The reduction of catechin in the dissolution medium is due to there had been a maximum dissolution in the two first time interval. The dissolution medium addition will cause dilution.<sup>26</sup>

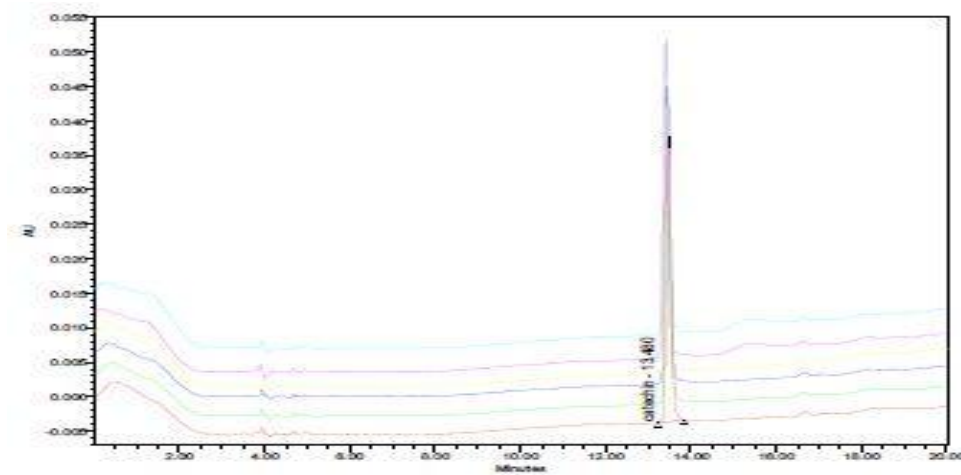


Figure 1. HPLC chromatogram of catechin reference and dissolution sample

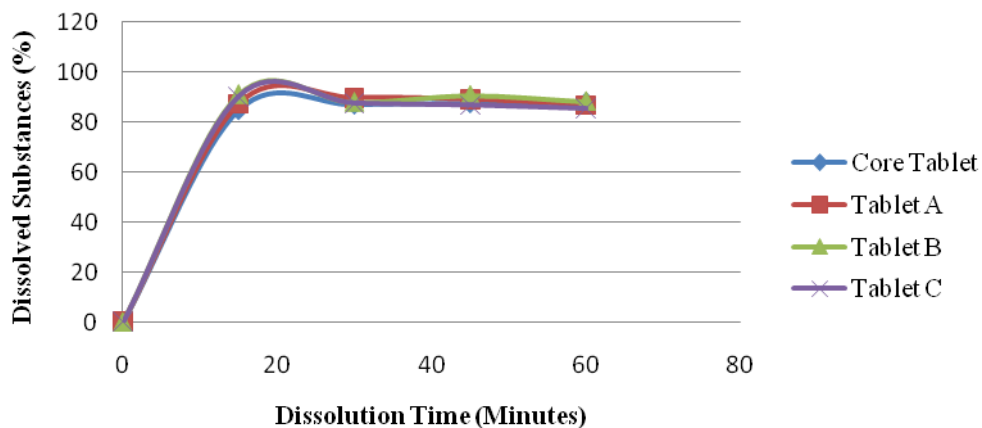


Figure 2. Dissolution profile in water

Active substances in acid dissolution medium produce fluctuate dissolution profile chart (Figure 3). The fluctuation is affected by type of apparatus (paddle or basket), stirring rate, dissolution medium temperature tolerance, as well as withdrawing and substituting dissolution medium.<sup>2</sup>

Core tablet, tablet A, B, and C dissolved more than 80% (table 1) in the first fifteen minutes due to catechin has a high reactivity in acid physiological pH.<sup>25</sup> Percentage of coating had not shown containment of active substance, precisely because tablet B with 6% of coating

resulted dissolved catechin greater than core tablet. Coating only affects the physical and chemical stability of the tablet.<sup>25</sup>

Core tablet, Tablet A, B, and C in buffer medium gave different dissolution profiles (Figure 4) than in water and acid medium. In the first fifteen minutes, dissolution occurs in a range of  $71.25\% \pm 6.26$  to  $83.62\% \pm 5.15$  (Table 1). In the next three interval times: 30, 45, and 60 minutes the dissolution decreased consecutively, in a range  $56.79\% \pm 1.25$  to  $49.66\% \pm 1.30$  (Table 1).

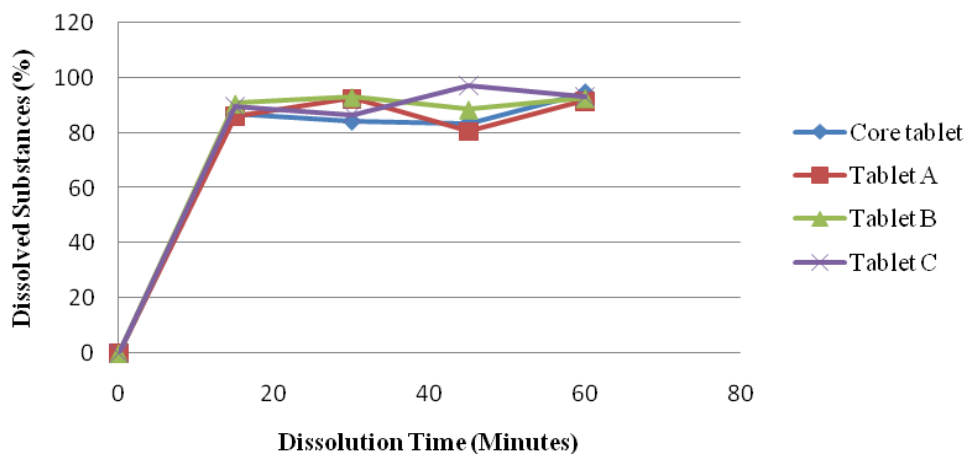


Figure 3. Dissolution profile in acid

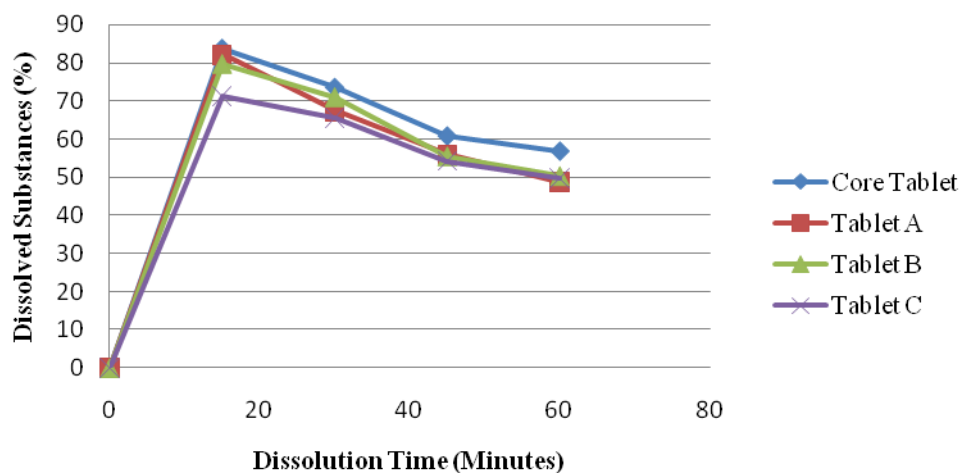


Figure 4. Dissolution profile in buffer

The decreased level of dissolved catechin is affected by the tablet excipient, polyvinyl pyrrolidone that can form high viscosity layer around the tablet if it reacts to water (part of buffer dissolution medium). The layer could inhibit releasement of catechin as the active substance into dissolution medium. The containment gave a level decrease. Whereas, catechin in pH 6.9 easily turns into tannic catechu acid.<sup>27</sup>

The lessening of catechin in buffer medium is expected not to affect the effectiveness of treatment because the tablet had already dissolved more than 70% in water and acid that represent stomach, a place of absorption before intestines. Accordance with the function of the coated tablet that expected to disintegrate in stomach.<sup>28</sup>

The result of dissolution test showed all the tablets had 71.25%  $\pm$  6.26 to 91.05%  $\pm$  3.05 (table 1) pharmaceutical availability in water that represents a major human body fluid, in acid that represents the stomach, and in buffer that represents the intestine.

## CONCLUSION

The gambier leaves bioactive fraction coated tablet had more than 70% pharmaceutical availability in simulated human body fluids: water, acid, and buffer. A large amount of dissolved catechin is expected to generate effective treatment.

## ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to express their gratitude to Mrs. Dra. Ani Isnawati, M.Kes, Apt as the head of the pharmaceutical laboratory and Mr. Sumardiyanto, MM, Apt as the technology transfer supervisor research and development of PT Actavis Indonesia, for the laboratory facilities supporting.

## REFERENCES

1. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Geneva: WHO Press; 2013.
2. Vadlamudi HC, Venkaiah, Malik S, Reddy H, Achari S, Raju P. Dissolution test as a quality control tool for herbal formulations-a comprehensive review. International Journal of Innovative Pharmaceutical Research. 2014;5(1):364-9.
3. Wasito H. Obat tradisional kekayaan Indonesia. Yogyakarta: Graha ilmu; 2011.
4. Mustamu RH. Manajemen rantai pasokan industri farmasi di Indonesia. Jurnal Manajemen dan Kewirausahaan. 2007;9(2):99-105.
5. Dhalimi A. Permasalahan gambir (*Uncaria gambir* L.) di Sumatera Barat dan alternatif pemecahannya. Perspektif. 2015; 5(1):46-9.
6. Adi, AHB. Pengembangan Agroindustri Gambir di Kabupaten Lima Puluh Kota, Sumatera Barat. Bogor: IPB Press. 2011
7. Pribadi, ER. Pasokan dan permintaan tanaman obat Indonesia serta arah penelitian dan pengembangannya. Perspektif. 2015; 8(1):52-64
8. Amos L. Kandungan katekin gambir sentra produksi di Indonesia. Jurnal Standardisasi. 2010;12(3):149-55.
9. Yunarto N, Elya B, Konadi L. Potensi fraksi etil asetat daun gambir sebagai antihiperlipidemia. Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2015;5(1):1-10.
10. Ferdinal N, Nazir N. Phytochemical screening and fractionation of gambir (*Uncaria gambir*). The Journal of Biomaterial Chemistry. 2013;1(1):23-5.
11. Taniguchi S, Kuroda K, Doi K, Inada K, Yoshikado N, Yoneda Y, et al. Evaluation of gambir quality based on quantitative analysis of polyphenolic constituents. Yakugaku Zasshi. 2007;127(8):1291-300.
12. World Health Organization. TDR operational guidance: information needed to support clinical trials of herbal products. Geneva: WHO Press; 2005.
13. Anief M. Farmasetika. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. 2007.
14. Kailaku SI, Udin F, Pandji C, Amos. Analisis mutu dan penerimaan konsumen terhadap permen tablet dengan formulasi konsentrasi pengisi, pemanis, dan gambir. Jurnal Pascapanen. 2005;2(1):34-40.

15. Zheng XQ, Chen H, Du YY, Ye JH, Lu JL, *et al.* Effect of ultraviolet B irradiation on accumulation of catechins in tea (*Camelia sinensis* (L) O. Kuntze). African Journal of Biotechnology. 2008;7(18):3283-87.
16. Lucida H, Bakhtiar A, Putri WA. Formulasi sediaan antiseptik mulut dari katekin gambir. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi. 2007;12(1):25-31.
17. Kassim MJ, Hussin MH, Achmad A, Dahon H, Suan TK, Hamdan HS. Determination of total phenol, condensed tannin, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Uncaria Gambir* extract. Majalah Farmasi Indonesia. 2011;22(1):50-9.
18. Subburayalu R, Kunchithapatham J, Pillappan R, Raja D. Formulation and stabilization of aspirin mini-tablets with the aid of weak acid and moisture protective coating. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars. 2013;2(4):42-50.
19. Sinko PJ. Farmasi fisika dan ilmu farmasetika. Ed ke-5. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2012.
20. Pradana R, Chaidir, Anwar E. Formulasi tablet salut teofilin menggunakan eksipien koproses pregelatinisasi pati singkong-metil selulosa sebagai bahan penyalut. Majalah Ilmu Kefarmasian. 2010;7(1):49-62.
21. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Pedoman uji bioekivalensi. 2005.
22. Stuart AV, Clement Y, Sealy P, Lobenberg R, Jaime LM, Maharaj RG, Maxwell A. Comparing the dissolution profiles of seven metformin formulations in simulated intestinal fluid. Dissolution Technologies. 2015;Feb: 17-21.
23. Saptarini NM and Rusniyanti. Evaluation of content and dissolution profile of generic amoxicillin tablets marketed in Indonesia. International Research Journal of Pharmacy. 2012;3(12):64-6.
24. Bakhtiar R, Gaesari SR, Zaini E. Pembentukan kokristal katekin dengan nikotinamida. Jurnal Farmasi Sains dan Terapan. 2015;2(2):28-32.
25. Patel H, Shah V, Upadhyay U. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms. International Journal of Pharmacy and Life Sciences. 2011;2(8):1006-19.
26. Djafar F, Redha F. Karakterisasi dan modifikasi sifat fungsional kayu manis dalam produk pangan. Jurnal Hasil Penelitian Industri. 2012;25(1):18-27.
27. Santoso B, Tampubolon OH, Wijaya A, Pambayun R. Interaksi pH dan ekstrak gambir pada pembuatan edible film anti bakteri. Agritech. 2014;34(1):8-13.
28. Ansel HC. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Ed ke-4. Jakarta: UI Press; 2008.

## Hyperlipidemia Preventing Activities of Standardized Ethanolic Extract of Red Spinach (*Amaranthus tricolor* L.): An in Vivo Study in Male Sprague-Dawley Rats

### Aktivitas Pencegahan Hiperlipidemia dari Ekstrak Etanolik Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L.) Terstandar: Studi In Vivo pada Tikus Sprague-Dawley Jantan

Dimas Adhi Pradana<sup>1\*</sup>, Laily Apriani<sup>1</sup>, Sitarina Widyarini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Faculty of Veterinary Medicine, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*Email : dimas.pradana@uii.ac.id

Submitted: 10 Maret 2018

Revised: 17 Mei 2018

Accepted: 2 Juli 2018

#### Abstract

Lipid metabolism disorders can lead to hyperlipidemia that triggers atherosclerosis. This study aimed to identify the potential of standardized ethanolic extract of red spinach (*Amaranthus tricolor* L.) to prevent hyperlipidemia by referring to the reduction of triglyceride level and total cholesterol in male Sprague-Dawley rats. A total of 30 experimental animals was put into 6 groups, including normal, positive control (0.9 mg/kgBW of simvastatin), negative control, treatment I (200 mg/kgBW of extract), treatment II (400 mg/kgBW of extract), and treatment III (800 mg/kgBW of extract). Preventive therapy and positive control were administered from day 1 to day 67. Hyperlipidemia was induced by feeding pure lard and duck yolk to the rats twice daily from day 8 to day 67. Determination of triglyceride level and total cholesterol was conducted on day 0 and day 67. The findings revealed that the treatment groups with ethanolic extract of red spinach at doses of 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, and 800 mg/kgBW had statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) compared to the negative control group. The treatment III group with a dose of 800 mg/kgBW showed the most reduction of total cholesterol and triglyceride levels, which was the same as the positive control group. In conclusion, standardized ethanolic extract of red spinach possessed preventive activities against atherosclerosis based on the total cholesterol and triglyceride parameters. The highest activity was demonstrated by the dose of 800 mg/kgBW group.

**Keywords:** Rats; Red spinach; Hyperlipidemia; Total cholesterol; Preventive therapy; Triglyceride

#### Abstrak

Gangguan metabolisme lipid dapat menyebabkan hiperlipidemia yang memicu aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol dari bayam merah (*Amaranthus tricolor* L.) untuk mencegah hiperlipidemia dengan parameter penurunan kadar trigliserida dan kolesterol total pada tikus Sprague-Dawley jantan. Sebanyak 30 hewan percobaan dimasukkan ke dalam 6 kelompok, termasuk kontrol positif normal (0,9 mg/kgBB simvastatin), kontrol negatif, perlakuan I (200 mg/kgBB), perlakuan II (ekstrak 400 mg/kgBB), dan perlakuan III (800 mg/kgBB ekstrak). Terapi pencegahan dan kontrol positif diberikan dari hari ke-1 sampai hari ke-67. Hiperlipidemia diinduksi dengan pemberian lemak babi murni dan kuning telur kepada tikus dua kali sehari dari hari ke-8 sampai hari ke-67. Penentuan kadar trigliserida dan kolesterol total dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-67. Temuan tersebut menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol dari bayam merah pada dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan III dengan dosis 800 mg/kgBB menunjukkan penurunan kadar kolesterol dan trigliserida paling banyak, sama dengan kelompok kontrol positif. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanolik bayam merah terstandar memiliki aktivitas pencegahan terhadap aterosklerosis berdasarkan parameter kolesterol dan trigliserida total. Aktivitas tertinggi ditunjukkan oleh kelompok 800 mg/kgBB.

**Kata kunci :** Bayam merah; Hiperlipidemia; Kolesterol total; Terapi preventif; Trigliserida

## INTRODUCTION

Hyperlipidemia is a condition in which the level of lipids in the plasma rises, including high levels of cholesterol and triglyceride.<sup>1</sup> Increased lipid levels in the blood may lead to atherosclerosis, a risk factor associated with cardiovascular diseases.<sup>2</sup> Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally.<sup>3</sup> To prevent high triglyceride and cholesterol levels, healthy lifestyle and good dietary habits are recommended. In addition, consumption of antihyperlipidemia drugs and traditional therapy using medicinal plants is believed to be able to reduce cholesterol levels. Herbal medicinal products and supplements have been massively used as the first-line treatment by approximately 80% of global population in the last three decades. The efficacy of some herbal products have been recognized, showing the great potential of medicinal plants in therapies; however, many others have yet to be tested or monitored.<sup>4</sup> In fact, standardization is required to guarantee the quality of natural ingredients used in herbal products. Standardization ensures that the end products (drugs, extracts, or extract products) have constant parameters with guaranteed quality and safety. A standardized natural ingredient can be developed into products that benefit the society.<sup>5</sup> In other words, a standardized natural ingredient has come closer to a possibly marketable herbal product. One of the diseases that can be empirically treated using such ingredient is hyperlipidemia.

Red spinach (*Amaranthus tricolor* L.) is one of the potential herbs for preventing increased levels of blood lipids. It contains a wide range of active ingredients, including vitamins, niacin, minerals (calcium, manganese, phosphorus, and iron), fibers, carotenoids, chlorophyll, alkaloids, flavonoids, saponins in the leaves, and polyphenols in the stems.<sup>6</sup> There have been only few studies of the preventive actions of red spinach against

hyperlipidemia while it, in fact, has enormous potential for development since prevention is better than cure. This present study therefore aimed to examine the effects of administering a standardized ethanolic extract of red spinach (*Amaranthus tricolor* L.) as a preventive effort against increased total triglyceride and cholesterol to male Sprague-Dawley rats induced with high-lipid diet.

## METHODS

### Materials and equipment

This study used red spinach leaves, blue tip, 70% ethanol, mobile phase of methanol:ethanol (2:1), filter paper, cholesterol, pure lard, masker, microtube, LDL reagent, BR-II feed, gloves, silica gel F254, simvastatin, injection syringe, and oral syringe. The equipment included Pyrex glass, TLC chamber, Eppendorf tube, heating mantle (MTOPs, Gopal), rat observation cage, micropipette, capillary pipe, rotary evaporator (Heidolph with Heizbad WB type), centrifuge, analytical balance (Mettler Toledo with PL 303, Dragon 205 type), and material scale.

### Research subjects

Inclusion criteria for the rats were Sprague-Dawley, male, healthy, aged 2-3 months, weighing 150-250 grams, obtained from one breeding place, and equally fed. The exclusion criteria would apply when the subjects were unhealthy during the adaptation phase.

### Research procedure

This study has obtained an ethical clearance from the Health and Medical Research Ethics Committee of Islamic University of Indonesia (No. 88/Ka.Kom.Et/70/KE/III/2016).

Leaves of fresh red spinach were washed, aerated, dried, and milled to obtain powder. Weighing 20 grams in a filter paper bag, the powder was then put into a Soxhlet extractor along with the solvent (70% ethanol). Ethanol was used



as solvent due to its universality and remarkable capability of extracting quercetin. The ratio of powder to ethanol was 1:10, circulated seven times. A rotary evaporator was used to concentrate the extract residue at 60°C and 60 rpm. To obtain a paste-like texture, the viscous extract was evaporated on a water bath followed by weighing, packing in a glass container, and storing in a desiccator.<sup>7</sup>

### Total cholesterol and triglyceride

Triglyceride level was examined using the Colorimetric Enzymatic Test “GPO” with spectrophotometry. This method works according to the principle of triglyceride measurement after an enzymatic breakdown by lipoproteinase. Chinonimine from the catalyzation of 4-aminoantipyrine by hydrogen peroxide became the indicator in this study. Meanwhile, the total cholesterol level in the serum was identified using the CHOD-PAP method with spectrophotometry and measured in mg/dl. Total cholesterol and

triglyceride levels were measured on day 0 and day 67. Grouping of experimental animals shown in Table 1.

### Result analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to identify the normality of total cholesterol and triglyceride data. Significance values higher than 0.05 indicate normally distributed data. In addition, the paired t-test statistically identified the effect of extract administration prior to and following the treatment.

## RESULTS AND DISCUSSION

The results of standardization become a reference to establish that the ethanolic extract of red spinach has been standardized according to the standardization criteria based on the parameter values, which are presented in Table 2.<sup>8</sup>

**Table 1. Grouping of experimental animals**

No	Group	Protocols
1	Normal Control	Rats were fed standard BR-II and water ad libitum for 67 days.
2	Positive Control	Rats were induced by high-fat diet and duck yolk for 60 days since 8 <sup>th</sup> day. Two hours prior to induction, 0.09 mg/kgBW simvastatin was administered.
3	Negative Control	Rats were fed high-fat diet and duck yolk for 60 days starting from 8 <sup>th</sup> day.
4	Intervention 1	Rats were induced by high-fat diet and duck yolk for 60 days since 8 <sup>th</sup> day. A dose of 40 mg/200gBW ethanolic extract of red spinach was given two hours before induction (once a day).
5	Intervention 2	Rats were given high-fat diet and duck yolk for 60 days starting day 8. Administration of 80 mg/200gBW ethanolic extract of red spinach was done two hours prior to induction (once daily).
6	Intervention 3	Rats were fed high-fat diet and duck yolk for 60 days since day 8. Two hours prior to induction, 160 mg/200gBW ethanolic extract of red spinach was given (once a day).

**Table 2. Standardization of ethanolic extract of red spinach leaves**

No	Parameter	Result	Reference	Note
1.	Specific Parameter			
a.	Organoleptic	Odor: distinct spinach Taste: bitter Color: greenish black Texture: viscous	-	Suitable
b.	Yield	12.24%	-	Suitable
c.	Chromatographic pattern	Rf Value: 0.74-0.81	-	Suitable
d.	Quercetin content	29.29%	-	Suitable
e.	Water-soluble extractive value	24.38%	> 7%	Suitable
f.	Ethanol-soluble extractive value	12.06%	> 2.5%	Suitable
2.	Non-specific Parameter			
a.	Density	1.388 g/ml	> density of water (1 g/ml)	Suitable
b.	Moisture content	14.07%	5-30%	Suitable
c.	Acid-insoluble ash	0.51	1%	
d.	Microbial contamination			
1)	Yeast-fungal contamination	<10 <sup>-2</sup> CFU/gram	< 10 <sup>-2</sup> colonies/g	Suitable
2)	MPN coliform	Negative	< 5x10 <sup>2</sup> colonies/g	Suitable
e.	Metal contamination			
1)	Pb	<0.096	< 10 mg/kg	Suitable
2)	Cu	16.70	< 50 ppm	Suitable

### Hyperlipidemia preventive activity test

The antihyperlipidemia activity test for the ethanolic extract of red spinach leaves was conducted for 67 days. In the first 7 days, ethanolic extract of red spinach leaves was given without induction to the treatment groups I, II, III, and simvastatin was administered without induction to the positive control group. From day 8 to day 67, ethanolic extract of red spinach leaves and simvastatin were given with induced lard after 2 hours followed by oral induction of high-cholesterol diet (duck yolk) after 7 hours of extract administration. Sampling of blood serum was performed on day 0 and day 67. The rats were neither induced nor given a therapy, they were only fed with food and water ad libitum instead. Total cholesterol is one of the observed parameters to

identify hyperlipidemia. The difference in total cholesterol levels between pre-treatment and post-treatment is presented in Table 3.

The data in Table 3 shows that the negative control group had the highest increase in total cholesterol level compared to the other groups, reaching 66.29 mg/dl. Such condition indicates that the induction of high-fat diet was able to raise the cholesterol level. The greatest decrease in cholesterol level occurred to the positive control group (simvastatin) with 22.92 mg/dl reduction of total cholesterol level. Meanwhile, the administration of 800mg/kgBW of red spinach extract to the treatment group III could reduce 19.44 mg/dl cholesterol, marking it as the most significant decrease. Table 4 also shows the statistical

significance values obtained from the Paired Samples t-test to describe the significant differences before and after the treatment. The results indicate that only the normal group had insignificant difference between day 0 and day 67 ( $p>0.05$ ) while the other groups experienced the opposite ( $p<0.05$ ).

Triglyceride is also one of the parameters to identify a hyperlipidemia condition. The differences between pre-treatment and post-treatment are presented in Table 4, and the significance was analyzed using the Paired Sample t-test. Table 4 indicates that the negative group had the most significant increase in triglyceride level, reaching 89.02 mg/dl, compared to the other groups. The induction of high-fat diet consisting of lard and duck yolk could increase the triglyceride levels in rats. With -18.6 mg/dl decrease, the positive control group

administered with simvastatin became the group with the most significant triglyceride level reduction, followed by the treatment group III with -17.46 mg/dl reduction after given 800 mg/kgBW of extract and induced with high-fat diet. The statistical significance is also presented in Table 5 after an analysis using the Paired Sample T-Test. The normal group and the treatment group II had insignificant differences between day 0 and day 67 ( $p>0.05$ ), but the other groups experienced the opposite ( $p<0.05$ ). Administration of high fat and egg yolk leads to increased total cholesterol and triglyceride levels. The decrease in total cholesterol and triglyceride levels depends on the doses of the extract; the higher the dose, the higher potential it has in preventing hyperlipidemia.

**Table 3. Mean of total cholesterol levels on day 0 and 67**

Groups	Mean of Total Cholesterol Levels			
	Day 0	Day 67	$\Delta$	Sig.
Normal	72.94 $\pm$ 4.88	69.18 $\pm$ 6.14	-3.76	0.089
Negative	80.78 $\pm$ 6.93	147.07 $\pm$ 7.60	66.29	0.000*
Positive	78.72 $\pm$ 6.39	55.80 $\pm$ 6.22	-22.92	0.001*
Treatment I (P1)	73.72 $\pm$ 5.95	80.64 $\pm$ 5.29	-6.92	0.003*
Treatment II (P2)	69.98 $\pm$ 4.77	66.02 $\pm$ 6.24	-3.96	0.006*
Treatment III(P3)	69.56 $\pm$ 5.93	50.12 $\pm$ 8.40	-19.44	0.002*

Note : All the means of cholesterol levels in rats are in mg/dl

$\Delta$  : Difference in mean cholesterol levels in rats between day 0 and day 67

\* : Statistically significant difference between day 0 and day 67

**Table 4. Mean of triglyceride levels  $\pm$  SD before and after the therapy and induction of high-fat diet (day 0 and day 67)**

Group	Mean of Total Triglyceride Levels			
	Day 0	Day 67	$\Delta$	Sig.
Normal	62.12 $\pm$ 7.64	60.76 $\pm$ 6.57	-1.36	0.439
Negative	63.94 $\pm$ 7.84	152.96 $\pm$ 7.81	89.02	0.000*
Positive	64.78 $\pm$ 5.2	46.18 $\pm$ 2.81	-18.6	0.004*
Treatment I (P1)	59.9 $\pm$ 6.15	69,06 $\pm$ 8.27	9.16	0.019*
Treatment II (P2)	64.58 $\pm$ 4.86	63.02 $\pm$ 13.23	-1.56	0.755
Treatment III (P3)	58.5 $\pm$ 4.92	41.04 $\pm$ 4.55	-17.46	0.002*

Note : All the means of triglyceride levels in rats are in mg/dl

$\Delta$  : Difference in mean triglyceride levels in rats between day 0 and day 67

\* : Statistically significant difference between day 0 and day 67

The mechanism of action of quercetin in reducing total cholesterol levels includes its ability to inhibit the secretion of apo B-100 in CaCO<sub>2</sub> cells and to reduce the activity of MTP in forming cholesterols. In addition, quercetin is capable of restraining the activity of HMG-KoA reductase, an enzyme playing a role in cholesterol production, and quercetin can function as an antioxidant to combat free radicals.<sup>9,10</sup> Furthermore quercetin can function as antioxidants that suppress the release of reactive O<sub>2</sub> thus reducing endothelial dysfunction by inhibiting the initiation of oxidative chain reactions and therefore preventing the production of more macrophages. Antioxidants also decrease the toxicity of oxidative LDL against endothelial cells as well as reduce oxidative degradation due to nitric oxide.<sup>11,12</sup>

## CONCLUSION

The standardized ethanolic extract of red spinach (*Amaranthus tricolor* L.) has the potential as a preventive therapy for atherosclerosis based on the total cholesterol and triglyceride parameters in male Sprague-Dawley rats. Higher extract dose leads to higher potential to prevent increased total cholesterol and triglyceride levels. This study found that the optimum dose of ethanolic extract of red spinach leaves was 800 mg/kgBW in the treatment group III.

## ACKNOWLEDGMENT

We acknowledge Directorate of Research and Community Service UII for the research funding and Laboratory of Pharmacology, Pharmacy Program Universitas Islam Indonesia, for the facilities that have been given.

## REFERENCES

1. American Heart Association, et al. Prevention and treatment of high cholesterol (hyperlipidemia). American Heart Association, Dallas, 2017.
2. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195-21
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2013;4:177.
5. Kumar G, Singh YK, Prabhat P, Ali MR, Kumar M. Natural Product and Health-A Review on All Aspects. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*. 2013;3(3): 68-79.
6. Alam S, Krupanidhi K, Sambasiva Rao KRS. Evaluation of in-vitro antioxidant activity of *Amaranthus tricolor* Linn. *Asian J Pharmacol Toxicol*. 2013;1(1):12–6.
7. Pradana DA, Anggriani ID, Setyaningrum TR. Potential of red spinach leaves ethanolic extract (*Amaranthus tricolor* L.) as a complementary therapy For Hiperlipidemia: Study in Vivo of histopathologic and activity of Alanin Aminotransferase (ALT). *J Sains Farm Dan Klin*. 2016;3(1):6–13.
8. Pradana DA, Pondawinata M, Widyarini S. Red spinach (*Amaranthus tricolor* L.) ethanolic extract as prevention against atherosclerosis based on the level of Low-Density Lipoprotein and histopathological feature of aorta in male Sprague-Dawley rats. In: *AIP Conference Proceedings*. AIP Publishing; 2017. p. 020079
9. Bentz AB. A review of quercetin: chemistry, antioxidant properties, and bioavailability. *J Young Investig*. 2009;19(10):1762-70.
10. Yunarto N, Elya B, Konadi L. Potensi fraksi etil asetat daun gambir sebagai

- antihiperlipidemia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2015;5(1):1-10
11. Asmariansi WG, Probosari E. Pengaruh pemberian buah pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL pada tikus Sprague-Dawley dengan hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*. 2012;1(1):257-264.
  12. Yunarto N, Aini N. Effect of purified gambir leaves extract to prevent atherosclerosis in rats. *Health Science Journal of Indonesia*. 2015;6(2):105-10
  13. Kusuma AM, Asarina Y, Rahmawati YI, Susanti S. Efek Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dan Ubi Ungu (*Ipomoea batatas* L) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol dan Trigliserida Darah pada Tikus Jantan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2016; 6(2):108-16.

## Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonsterooid di Indonesia

### The Profile of Nonsteroid Antiinflammation Drugs Use in Indonesia

Maratu Soleha<sup>1\*</sup>, Ani Isnawati<sup>1</sup>, Nyoman Fitri<sup>1</sup>, Rosa Adelina<sup>1</sup>, Hamim Tsalis Soblia<sup>2</sup>, Winarsih<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup> Badan Pusat Statistik, Jakarta, Indonesia.

\*E-mail : maratu15@yahoo.com

Diterima: 12 Januari 2018

Direvisi: 24 Maret 2108

Disetujui: 20 Juni 2018

#### Abstrak

Obat Antiinflamasi Nonsteroid (AINS) dapat diperoleh secara bebas di masyarakat. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 melakukan pendataan obat yang disimpan di rumah tangga, dilakukan di 33 provinsi dan 497 kabupaten/kota. Penelitian mencakup 300.000 rumah tangga yang tersebar di 12.000 blok sensus. Sasaran Riskesdas 2013 adalah rumah tangga (RT) dan anggota rumah tangga (ART) yang terpilih. Untuk mendapatkan data obat dan obat tradisional (OT) di rumah tangga dilaksanakan cara wawancara. Data yang diperoleh berupa nama obat/OT, jenis obat, penggunaan, perolehan obat (asal obat, melalui resep atau tidak), status obat (sedang digunakan, sisa obat, disimpan), lama penyimpanan, kondisi obat. Dari data Riskesdas 2013 tersebut, dilakukan analisis lanjut pada blok IV subset obat dan obat tradisional di rumah tangga. Data kemudian dikelompokkan berdasarkan mekanisme dan strukturnya. Hasil analisis menunjukkan pengguna tertinggi obat inflamasi adalah Provinsi Jawa Timur dengan golongan obat AINS terbesar sebesar 15%. Jenis obat yang non selektif COX-2 dan parsial selektif COX-2 banyak dibeli tanpa resep dokter, sedangkan golongan obat yang selektif banyak dibeli dengan resep dokter. Obat AINS di rumah tangga paling banyak digunakan dibeli dari apotek 38,3% dan warung sebesar 14,4%. Obat yang digunakan untuk indikasi rematik penggunaannya lebih dari satu bulan. Banyaknya penggunaan obat AINS untuk indikasi berbagai penyakit ini menunjukkan luasnya penggunaan obat AINS sehingga informasi penggunaan obat yang tepat sangat berguna untuk mendapatkan pengobatan yang rasional agar tidak terjadi efek samping yang merugikan.

**Kata kunci : Inflamasi; Antiinflamasi Nonsteroid (AINS); Rematik**

#### Abstract

*Nonsteroid Antiinflammation Drugs (NSAIDs) are available in drug store and be bought as a pain relief. Basic Health Research (Riskesdas) 2013 study the medicines stored in household. Basic Health Research (Riskesdas) 2013 was held in 33 provinces and 497 districts in Indonesia. The research encompasses 300.000 households in 12.000 blocks census. The participants were designated households and its member of the family. The study were interviewing the participants to obtain data of all drugs that are stored and used, including traditional medicines. The data including the brand, indication, the provenance (prescribed or unprescribed by doctor), the storage period and also observe drug condition. This study was further analysis of subset data in block IV of Riskesdas 2013 in households. The data were classified by its mechanism and its structure. The result showed that East Java was the highest user of AINS drugs was (15%). Non selectif COX-2 drug and partial selectif COX-2 was 38,3% bought from drug store and 14,4% from drug store. For rheumatism treatment was all used for more than a month. Widely use of NSAIDs as a pain relief indicated the necessity of a proper medicine use information to avoid side effect of NSAID drug.*

**Keywords : Inflammation; Nonsteroid Antiinflammation drugs (NSAIDs); Rheumatism.**

## PENDAHULUAN

Data Riskesdas tahun 2013 menyatakan rata-rata rumah tangga di Indonesia yang menyimpan obat adalah sebesar 35,2% dengan 2,9 jenis obat. Pada daerah perkotaan 44,23% rumah tangga menyimpan obat dengan jumlah obat sebanyak 3,1 jenis, sedangkan di perdesaan hanya 26,1% dan jumlah obat yang disimpan 2,7 jenis.—Dilihat dari status indeks kepemilikan rumah tangga kuintil atas dan kuintil teratas menduduki persentase paling tinggi yaitu 44,2-50% dalam menyimpan obat, sedangkan kuintil terbawah hanya 17% rumah tangga yang menyimpan obat. Berdasarkan jenis obat yang disimpan paling banyak adalah obat bebas yaitu 82% kemudian obat keras 35,7%.<sup>1</sup> Di banyak negara termasuk juga Indonesia, obat Antiinflamasi Nonsteroid (AINS) terutama digunakan untuk gejala yang berhubungan dengan artritis. Artritis merupakan peradangan pada satu atau lebih persendian disertai dengan rasa sakit, kebengkakan, kekakuan, dan keterbatasan bergerak. Indikasi lain meliputi sindroma nyeri miofasial, gout, demam, dismenore, migrain, nyeri perioperatif, profilaksis *stroke* dan infark miokard. Data Riskesdas 2013, menunjukkan prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 11,9% dan sebesar 24,7% berdasarkan diagnosis atau gejala.<sup>1</sup> Analisis lanjut perlu dilakukan karena penggunaan AINS nonselektif dengan t<sub>1/2</sub> panjang (naproksen dan piroksikam ) memiliki risiko perdarahan gastro intestinal, hipertensi dan gagal jantung bila digunakan dalam waktu lama dengan dosis maksimal<sup>2</sup> sehingga dokter perlu berhati-hati saat mengobati demam dengan AINS pada anak yang lebih muda dengan kreatinin abnormal. Dokter harus mendiskusikan risiko pemberian *Antiinflammation Nonsteroid Over The Counter* (AINS OTC) kepada anak-anak karena dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal.<sup>3</sup> Oleh karena itu untuk mendapatkan gambaran pemakaian obat AINS di Indonesia semua data hasil

Riskesdas 2013 dilakukan analisa lebih lanjut terkait jenis AINS yang terbanyak digunakan, jenis obat apa saja yang digunakan untuk swamedikasi, dari mana obat tersebut diperoleh apakah diperoleh dengan resep dokter, bagaimana penggunaan obat sesuai jangka waktu dan lain lain.

## METODE

Metode yang dilakukan adalah analisis lanjut terhadap subset data Kuesioner Rumah Tangga Riskesdas 2013, Sub Blok VI.A. “Obat dan Obat Tradisional di Rumah Tangga” yang diperoleh dari Unit Manajemen Data, Badan Litbang Kesehatan. Beberapa hal yang dianalisis lebih lanjut adalah profil penggunaan obat AINS di Indonesia; distribusi dan jenis obat AINS yang digunakan untuk berbagai indikasi; cara mendapatkan obat AINS yang digunakan apakah dibeli dengan resep dokter; mendapatkan obat AINS yang disimpan di rumah tangga; perbandingan obat AINS yang digunakan untuk indikasi rematik dan lainnya; lama penggunaan obat AINS.

## Prosedur analisa

Obat AINS yang disimpan di rumah tangga digolongkan berdasarkan mekanisme kerjanya. Klasifikasi dilakukan berdasarkan mekanisme zat aktif sehingga diperoleh klasifikasi yang lengkap dari obat AINS yang umum digunakan. Pembersihan data dilakukan dengan cara menghapus data yang *missing*.

Klasifikasi berdasarkan mekanisme kerja obat dilakukan untuk melihat risiko efek samping yang timbul akibat penggunaan obat dalam jangka panjang karena pada obat dengan mekanisme non selektif dan parsial selektif dapat menimbulkan efek samping yang merugikan. Selektifitas dimaksud adalah inhibisi terhadap enzim *cylooksidade2* (COX-2). Enzim ini bekerja pada inflamasi dan rasa sakit, dengan menghambat COX-2 maka prostaglandin tidak terbentuk sehingga tidak terjadi rasa nyeri namun

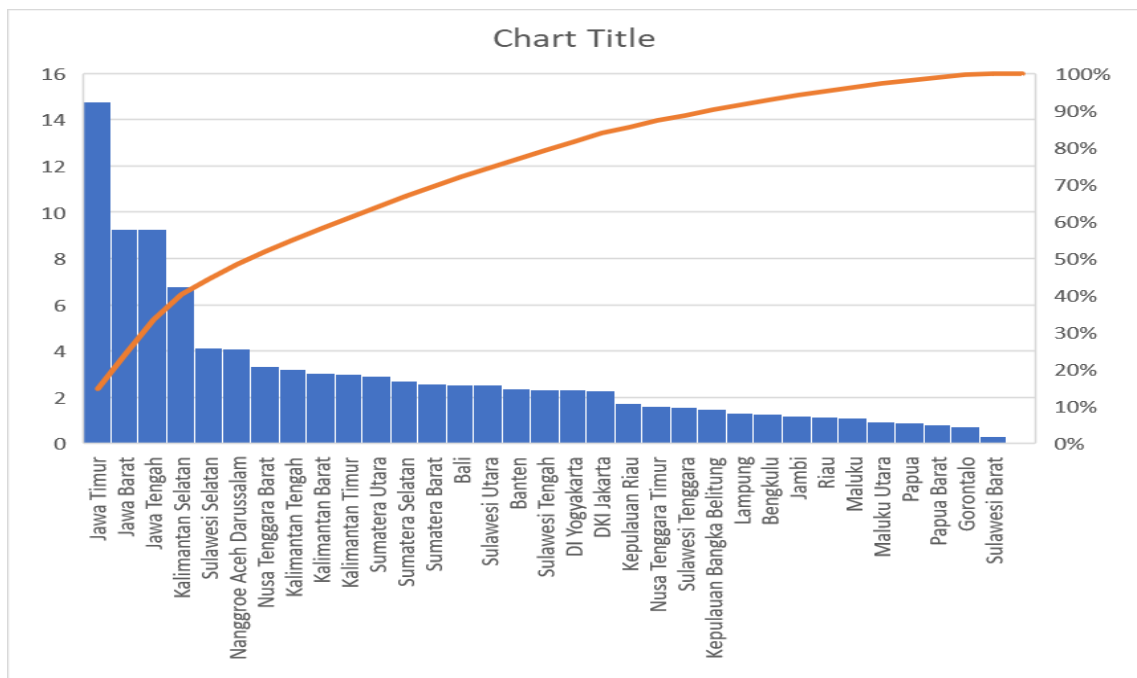
tetap memberikan proteksi pada lambung karena COX-1 tidak di hambat. Dalam analisis ini selektifitas terhadap COX-2 dibagi menjadi 3 yaitu **selektif** contohnya golongan celecoxib, rofecozib, **partial selektif** contohnya golongan meloxicam dan **nonselektif** contohnya golongan diklofenak, metamisol, piroksikam, paracetamol, acetosal, indometasin, fenilbutazon sedangkan asam mefenamat digolongkan tersendiri sebagai penghambat prostaglandin.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Berdasarkan data Riskesdas 2013, sebanyak 103.860 rumah tangga menyimpan obat di rumah. Data obat yang disimpan di rumah tangga untuk diolah lebih lanjut adalah 237.029 obat tersimpan dalam rumah tangga (data kotor). Setelah data dibersihkan dengan menghapus data *missing* tersisa sebanyak 186.945 obat. Dari data tersebut, jumlah obat AINS yang tersimpan di rumah tangga sebanyak 24.496 obat. Obat tersebut disimpan oleh

20.516 rumah tangga atau 19,8% dari seluruh rumah tangga yang menyimpan obat pada riset kesehatan dasar di seluruh Indonesia.

Data Penggunaan Obat AINS di Indonesia berdasarkan Riskesdas tahun 2013 di seluruh propinsi di Indonesia ditunjukkan pada Gambar 1. Provinsi tertinggi dalam penggunaan obat AINS adalah Jawa Timur. Kurangnya pengetahuan masyarakat tentang penggunaan obat yang benar mengakibatkan terjadinya peningkatan terhadap penggunaan obat-obatan secara bebas di kalangan masyarakat pada studi yang dilakukan di Jawa timur.<sup>4</sup> Hal ini terjadi karena kurangnya pemberian informasi tentang efek samping dan kontraindikasi dari obat-obat tersebut. Hal inipun diperparah dengan maraknya peredaran obat di luar apotek dan pelayanan kesehatan formal demi alasan penyembuhan untuk mengobati penyakit yang diderita masyarakat.<sup>4</sup>



**Gambar 1. Penggunaan obat AINS di Indonesia**



Dalam konteks penyakit yang serius seseorang biasanya akan bergantung pada orang lain untuk membantu mereka mencari jalan keluar dan mengambil keputusan.<sup>5</sup> Terdapat korelasi yang signifikan antara pengetahuan dan perilaku swamedikasi.<sup>6</sup> Proses pengambilan keputusan dalam memilih pengobatan erat kaitannya dengan interpretasi seseorang terhadap penyakit sehingga mempengaruhi keputusan yang diambil.<sup>7</sup> Adapun pertimbangan seseorang membeli obat di warung adalah karena khasiatnya dan direkomendasikan oleh teman.<sup>8</sup>

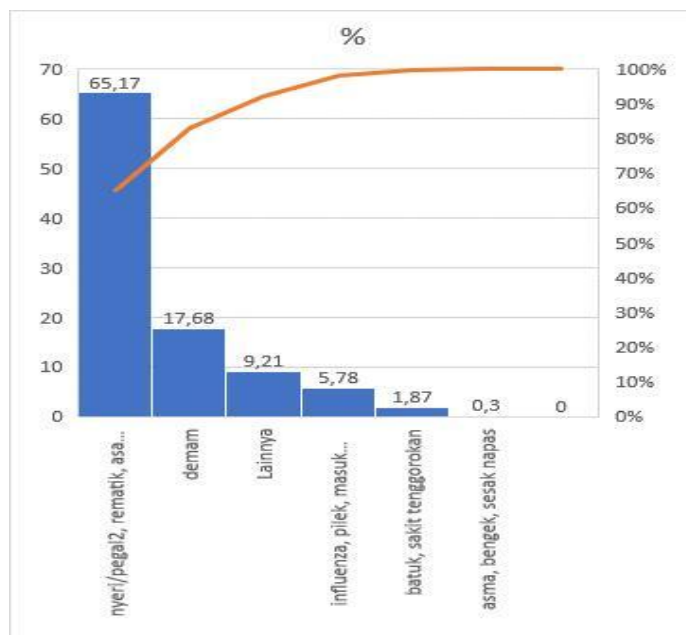
Obat AINS dibeli karena berbagai keluhan yang dialami penderita, berdasarkan Riskesdas 2013 obat AINS yang di simpan dan digunakan untuk tujuan pengobatan ditunjukkan pada Gambar 2.

Indikasi penggunaan obat AINS terbanyak adalah untuk keluhan nyeri, pegal-pegal rematik sebesar 65,17%. Anggota rumah tangga umumnya melakukan swamedikasi untuk mengatasi nyeri. Obat AINS ini dikonsumsi untuk indikasi nyeri yang menyertai berbagai keluhan seperti influenza, batuk dan lainnya. Obat ini juga digunakan untuk

mengatasi asma, bengek dan sesak napas walaupun persentase penggunaan hanya sedikit sebesar 0,3% namun penggunaan untuk indikasi ini tidak tepat dan termasuk pengobatan yang tidak rasional. Beberapa keluhan yang ada antara lain tidak rasional dalam menggunakan obat AINS untuk pengobatan, misalnya asam urat, influenza, batuk. Penggunaan obat AINS ini terjadi karena adanya swamedikasi oleh masyarakat seperti terlihat dari hasil analisis.

Berdasarkan data Riskesdas 2013, obat AINS yang banyak digunakan pada prevalensi penyakit sendi dari diagnosis tenaga kesehatan sebesar 11,9% dan 24,7% berdasarkan diagnosis atau gejala.<sup>1</sup> Masyarakat yang membeli sendiri obat dari warung, toko obat atau swamedikasi untuk mengatasi keluhan nyeri tersebut dilaporkan pada Riskesdas 2013 sebanyak 26,4%.<sup>1</sup>

Obat AINS yang disimpan di rumah tangga terbanyak diperoleh dari apotek untuk nyeri rematik maupun keluhan non rematik (Gambar 2). Tampaknya masih perlu pengaturan terkait dengan penjualan obat pada masyarakat, terutama untuk tujuan swamedikasi.



Gambar 2. Indikasi penggunaan obat AINS

Distribusi obat AINS berdasarkan klasifikasinya serta pembelian berdasarkan resep dokter pada Riskesdas 2013, ditunjukkan pada Gambar 3. Obat AINS dengan mekanisme selektif COX-2 yang diresepkan oleh dokter sebesar 96,6%, sedangkan dengan mekanisme selektif parsial, nonselektif maupun menghambat prostaglandin lebih banyak dibeli tanpa resep dokter. Obat AINS yang digunakan untuk mengatasi indikasi berbagai inflamasi, nyeri pegal dan rematik yang terbanyak adalah obat yang bekerja dengan mekanisme nonselektif sebanyak 73,8%. Jenis obat ini banyak digunakan karena memberikan efek yang cepat dalam menghilangkan rasa sakit, murah dan mudah didapat. Pada penelitian ini selektif COX-2 yang ditemukan adalah celecoxib sedangkan partial selektif yang di temukan adalah meloksikam.

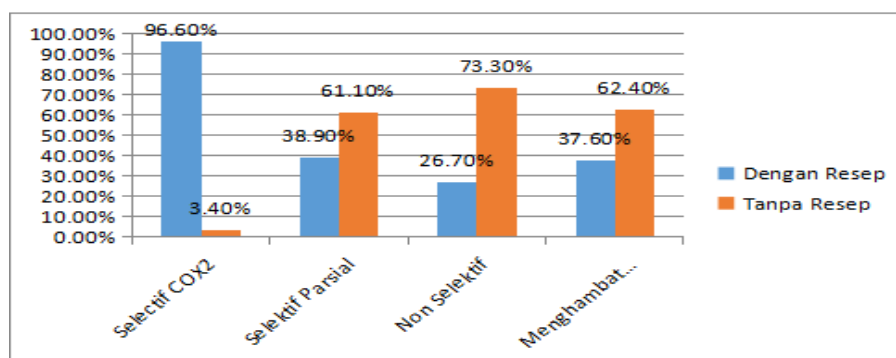
AINS golongan partial selektif ini (meloksikam) memberikan resiko minimal terhadap *gastro intestine* (GI) dan *cardiovascular* (CV) sehingga paling aman jika dibandingkan dengan AINS nonselektif.<sup>9</sup> Meloksikam menunjukkan selektivitas terhadap COX-2 akan tetapi pada dosis 7,5 mg masih menimbulkan

luka lambung jika dibandingkan dengan piroksikam atau natrium diklofenak lepas lambat sehingga memberikan efek iritasi yang rendah terhadap lambung.<sup>10</sup>

Hasil analisis menunjukkan sebagian besar obat antiinflamasi yang digunakan untuk mengatasi keluhan nyeri, pegal dan rematik adalah yang nonselektif karena memang obat ini terjangkau harganya dibandingkan dengan yang selektif COX-2. Namun sebaiknya penggunaan dalam waktu lama obat nonselektif maupun selektif terhadap COX-2 dihindari agar tidak terjadi efek samping yang merugikan.

Asam mefenamat juga termasuk dalam obat antiinflamasi non steroid yang bekerja menghambat prostaglandin. Penggunaan antiinflamasi nonselektif dan penghambat prostaglandin ini banyak dibeli masyarakat tanpa menggunakan resep dokter.

Sumber obat antiinflamasi yang disimpan terbanyak diperoleh dari apotek 38,3%, dari tenaga kesehatan 23,6%, dan dari pelayanan kesehatan formal 22,1%. Namun masih banyak masyarakat yang memperoleh obat AINS dari toko obat dan warung (Tabel 1).



**Gambar 3. Distribusi jenis mekanisme kerja obat untuk indikasi inflamasi dan nyeri**

Keterangan :

Selektif COX-2 : celecoxib

Selektif Parsial : meloksikam

Nonselektif : diklofenak, metamisol, piroksikam, paracetamol, acetosal, indometasin, fenilbutazon

Penghambat Prostaglandin : asam mefenamat

**Tabel 1. Sumber obat AINS dan non AINS di rumah tangga (n=186.945, CI 95%)**

Jenis Obat	Apotek		Toko Obat/ Warung		Pemberian Orang lain		Pelayanan Kesehatan Formal		Tenaga Kesehatan		Pelayanan Kesehatan Tradisional		Penjual Jamu/OT keliling	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rematik	3.12	38,3	1.17	14,4	54	0,7	1.80	22,1	1.92	23,6	35	0,4	39	0,5
Non rematik	63.42	35,5	49.63	27,8	1.37	0,8	26.72	14,9	37.19	20,8	184	0,1	280	0,2
Total	66.54	35,6	50,80	27,2	1,42	0,8	28,52	15,3	39,11	20,9	219	0,1	319	0,2

**Keterangan**

Tenaga kesehatan : dokter, apoteker, bidan, mantri, perawat

Pelayanan kesehatan formal : puskesmas, RS, klinik

% : persen Indikasi AINS ( nyeri/pegal-pegal, rematik, asam urat, sakit kepala, sakit gigi)

n : jumlah obat

Dari data Riskesdas 2013, prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 11,9% dan 24,7% berdasarkan diagnosis atau gejala.<sup>1</sup> Obat AINS yang disimpan di rumah tangga terbanyak diperoleh dari apotek untuk nyeri rematik maupun keluhan non rematik. Tampaknya masih perlu pengaturan terkait dengan penjualan obat-obatan pada masyarakat, terutama untuk tujuan swamedikasi.

Studi yang dilakukan di Italia terhadap 2.738 subyek sebanyak 65% orang melakukan pengobatan sendiri dan 35% di antaranya minum obat golongan AINS.<sup>11</sup>

Jenis obat AINS yang banyak beredar di toko obat dan jasa layanan kesehatan adalah AINS nonselektif contohnya golongan diklofenak, metamisol, piroksikam, parasetamol, asetosal, indometasin, fenilbutazon.

AINS nonselektif ini dapat berikatan dengan semua reseptor COX-2. Jenis ini relatif murah harganya sehingga lebih banyak dibeli untuk mengatasi keluhan nyeri yang diderita; sebaliknya obat AINS selektif terhadap COX-2 harganya lebih mahal sehingga masyarakat lebih memilih membeli obat AINS nonselektif.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rumah tangga cenderung melakukan swamedikasi

(membeli sendiri obat tanpa resep dokter) untuk mengatasi keluhan nyeri yang diderita dengan membeli sendiri obat AINS. Pada umumnya rumah tangga cenderung membeli obat sendiri obat tanpa resep ketika mengkonsumsi obat AINS, nonselektif, dan penghambat prostaglandin. Sedangkan penggunaan obat AINS yang selektif COX-2 rumah tangga cenderung lebih baik karena diresepkan oleh dokter. Obat AINS digunakan untuk mengatasi keluhan nyeri pegal rematik dalam jangka waktu yang panjang lebih dari sebulan, sedangkan untuk mengatasi nyeri dan inflamasi non rematik penggunaannya tergolong singkat yaitu 1-3 hari atau jika diperlukan (Tabel 3). Obat yang dibeli tanpa resep lebih banyak dari pada yang dibeli dengan resep dokter (Tabel 2). Bebasnya peredaran obat di pasaran mengakibatkan penggunaan obat yang dilakukan oleh individu untuk dirinya sendiri atau keluarganya (swamedikasi) secara tidak benar dan tanpa menggunakan resep dokter sering terjadi di kalangan masyarakat. Kesalahan penggunaan obat tanpa resep dokter seperti ini akan berdampak buruk bagi kesehatan, dan dapat menimbulkan penyakit lain sehingga pengobatan akan lebih lama.

**Tabel 2. Perbandingan pembelian obat AINS untuk nyeri rematik atau indikasi lain.  
(n=186.945, CI 95%)**

Pembelian Obat	Inflamasi Lain		Indikasi Nyeri, Pegal, Rematik	
	n	%	N	%
Dengan Resep Dokter	52.697	92,8	4.086	7,2
Tanpa Resep Dokter	126.11	96,9	4.050	3,1

**Tabel 3. Lama penggunaan obat AINS  
(n=186.945 obat dalam 20.516 CI 95%)**

Jenis Obat	1-3 Hari		4-6 Hari		Lebih dari 7 hari		Lebih dari Sebulan/Rutin		Kalau Perlu Saja		Tidak Tahu		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rematik	0	0	0	0	0	0	8,14	100	0	0	0	0	8,14	100
Nonrematik	72,72	40,7	24,44	13,7	9,20	5,1	0	0	70,39	39,4	2,05	1,1	178,81	100
Total	72,72	38,9	24,44	13,0	9,20	4,9	8,14	4,4	70,39	37,7	2,05	1,1	186,94	100

Keterangan

% : persen

Indikasi AINS : nyeri/pegal-pegal, rematik, asam urat, sakit kepala, sakit gigi

NonAINS : penggunaan mengatasi nyeri lain

n: Jumlah Obat

Hasil analisis menunjukkan masyarakat melakukan swamedikasi (tanpa resep dokter) dan dalam waktu yang lama (lebih dari sebulan) secara terus-menerus untuk mengatasi nyeri pegal rematik yang dideritanya (Tabel 3).

Didapatkan pula penggunaan NSAID yang lebih dari satu pada terapi kombinasi lainnya untuk mengatasi penyakit kronis.<sup>11</sup> Jangka waktu penggunaan obat AINS di Indonesia masih baik yaitu yang terbanyak antara 1-3 hari, namun digunakan untuk nonrematik (Tabel 3). Pada studi yang dilakukan di India ditemukan bahwa parasetamol dan antimikroba merupakan obat yang banyak dibeli oleh individu dalam rumah tangga yang berusia lebih dari 40 tahun.<sup>12</sup>

Data Riskesdas 2010, prevalensi penyakit sendi meningkat seiring dengan bertambahnya umur. Prevalensi penyakit sendi yang didiagnosis oleh tenaga kesehatan atau yang mempunyai gejala penyakit sendi yang tertinggi pada umur di atas 75 tahun yaitu sebesar 33% dan 54,8%. Prevalensi lebih tinggi terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dan responden yang tidak bersekolah dari pada yang bersekolah. Prevalensi tertinggi pada masyarakat dengan tingkat ekonomi

rendah (berdasarkan indeks kepemilikan terbawah) sebesar 15,4% sehingga kebutuhan dalam menggunakan obat AINS untuk mengatasi penyakit tersebut juga bertambah.<sup>1</sup>

Jenis obat AINS yang banyak beredar di toko obat dan jasa layanan kesehatan adalah AINS nonselektif contohnya golongan diklofenak, metamisol, piroksikam, parasetamol, asetosal, indometasin, fenilbutazon.

AINS non selektif ini dapat berikatan dengan semua reseptor COX-2. Jenis ini relatif murah harganya sehingga lebih banyak dibeli untuk mengatasi keluhan nyeri yang diderita, sebaliknya obat AINS selektif terhadap COX-2 harganya lebih mahal sehingga masyarakat lebih memilih membeli obat AINS nonselektif.

Hasil Riskesdas 2013 menunjukkan bahwa tingkat pendidikan yang rendah juga mempunyai prevalensi penyakit nyeri sendi yang lebih besar dibandingkan dengan responden yang berpendidikan lebih tinggi. Seiring dengan ketersediaan layanan kesehatan dan tenaga kesehatan yang relatif merata di Indonesia memudahkan masyarakat untuk mencari pengobatan mandiri.

Tersedianya tenaga kesehatan yang tersebar di berbagai pelosok tanah air baik di layanan kesehatan atau petugas apotek atau toko obat memudahkan masyarakat untuk mendapatkan informasi tentang pengobatan nyeri yang diderita. Informasi juga bisa diakses dari berbagai media sehingga masyarakat dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi mudah mendapatkan informasi yang diinginkan.

Penggunaan obat AINS untuk berbagai penyakit ini menunjukkan luasnya penggunaan obat AINS, sehingga informasi penggunaan obat yang tepat sangat berguna untuk mendapatkan pengobatan yang rasional agar tidak terjadi efek samping yang merugikan. Penggunaan obat antiinflamasi yang non selektif dalam waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping lesi gastro intestinal. Hematemesis (muntah darah) dan melena (berak darah) merupakan keadaan yang diakibatkan oleh perdarahan saluran cerna bagian atas (*upper gastrointestinal tract*). Kebanyakan kasus hematemesis adalah keadaan gawat di rumah sakit yang menimbulkan 8%-14% kematian dirumah sakit.<sup>12</sup> Prevalensi angka kejadian lesi gastrik karena penggunaan AINS bervariasi antara 10-20% dan prevalensi lesi gastrik yang ditemukan secara endoskopi antara 15-30%.<sup>13</sup> Pertimbangan farmakologi dalam pemilihan AINS sebagai antinyeri rematik secara rasional adalah 1) AINS terdistribusi ke sinovium, 2) mula kerja AINS segera (dini), 3) masa kerja AINS lama (panjang), 4) bahan aktif AINS bukan rasemik, 5) bahan aktif AINS bukan prodrug, 6) efek samping AINS minimal, 7) memberikan interaksi yang minimal dan 8) dengan mekanisme kerja multifactor.<sup>14</sup> Waktu paruh obat AINS sangat bervariasi mulai dari yang mempunyai mula kerja cepat (golongan asam asetat, salisilat, asam antranilik, sulfonanilida, asam asetat heteroaril, asam propionat) sampai dengan mula kerja sangat panjang (golongan enolat, alkanon, coxib). Pemberian obat dengan waktu paruh yang panjang

diharapkan dapat mengurangi efek samping pada tukak lambung, karena dapat diberikan satu kali sehari.<sup>15</sup> Penggunaan obat AINS selektif COX-2 perlu pengawasan yang seksama karena penggunaan yang tidak tepat dapat menimbulkan efek samping risiko kardiovaskular walaupun belakangan ditemukan efek kemoproliferasi dan kemoterapi pada lambung namun penggunaannya masih perlu dievaluasi karena toksisitas gastrointestinal.<sup>16</sup> Glukosamin dan Chondroitin dapat diberikan pada penderita osteoarthritis untuk memperbaiki struktur cartilage pada persendian sehingga dapat mengurangi rasa sakit pada pasien osteoarthritis.<sup>17</sup> Injeksi glukokortikoid maupun asam hialuronat intra-articular memberikan efek jangka pendek yang menguntungkan.<sup>18</sup>

## KESIMPULAN

Penggunaan indikasi obat AINS untuk berbagai penyakit ini menunjukkan luasnya penggunaan obat AINS sehingga informasi penggunaan obat yang tepat sangat berguna untuk mendapatkan pengobatan yang rasional agar tidak terjadi efek samping yang merugikan.

## SARAN

Untuk mengurangi efek samping yang merugikan pengguna serta pemakaian obat yang rasional, obat AINS sebaiknya dibeli pada apotek resmi sehingga apoteker dapat memberikan informasi yang memadai tentang cara minum dalam keadaan perut terisi dan durasi penggunaan tidak lebih dari satu bulan lamanya

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; Kepala Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan selaku yang telah memfasilitasi pelaksanaan penelitian sehingga dapat terlaksana dengan baik; Tim Manajemen Data yang telah

menyiapkan data yang akan dianalisis; Panitia Pengarah Analisis Lanjut yang telah memberikan masukan dalam pelaksanaan analisis.

## **DAFTAR RUJUKAN**

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas) tahun 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013.
2. Tjay TH, Rahardja K. Obat-obat penting edisi ke 7. Gramedia Jakarta. ISBN 978602 02 64806. 2015.
3. Dixit M, Doan T, Kirschner R, Dixit N. Significant acute kidney Injury due to non-steroidal antiinflammatory drugs: inpatient setting. *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 1279-85; doi.10.3390/ph 3041279. ISSN. 1424-8247.
4. Manurung KUS. Pola penggunaan obat dalam upaya pasien melakukan pengobatan sendiri di beberapa apotek. Skripsi. Universitas Sumatera Utara. 2010.
5. Epstein RM, Street RL. Share mind: communication decision making and autonomy in serious illness. *Annals of Family Medicine*. 2011;9(5):454-61. doi 10.1370/afm.1301
6. Ananda DAE, Liza P, Hidayah R. Hubungan tingkat pengetahuan dan perilaku swamedikasi natrium diklofenak di apotek. *Jurnal Pharmacy*. 2013;10(2):138-46.
7. Supardi S, Susyanty AL. Penggunaan obat tradisional dalam upaya pengobatan sendiri di Indonesia (Analisis data Susenas tahun 2007). *Buletin Penelitian Kesehatan*. 2010;38(2):80-9.
8. Siahaan SA, Usia T, Pujiati S, Tarigan IU, Murhandini S, Isfandari S, et al. Pengetahuan, sikap, dan perilaku masyarakat dalam memilih obat yang aman di tiga Provinsi di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2017;7(2):136-45.
9. Waranugraha Y, Suryana BPP, Pratomo B. Hubungan pola penggunaan OAINS dengan gejala klinis gastropati pada pasien rematik. *Jurnal Ilmu Kedokteran*. 2010;26(2):107-112.
10. Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 inhibitor: a review of their structure activity relationship. *Iran Journal of Pharmaceutical Research*. 2011;10(4):55-83.
11. Hasanah M, Carolina N, Berawi KN, Soleha T. Drug prescribing pattern in the early management of rheumatoid arthritis patient in a hospital in Bandar Lampung period July 2012 until June 2013. *Medical Journal of Lampung University*. 2014; 3(5):113-22.
12. Almi DY. Hemetemesis melena at causa gastritis erosif dengan riwayat penggunaan obat NSAID pada pasien laki-laki lanjut usia. *Medula*. 2013; 1(1):72-9.
13. Saepudin, Wiranti W. Kualitas persepsan obat golongan antiinflamasi nonsteroid di salah satu Rumah Sakit Swasta di Yogyakarta. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2008;4(1):47-54.
14. Lelo A, Rangkuti Z, Pane YS. Penggunaan anti-inflamasi non-steroid yang rasional pada penanggulangan nyeri rematik. Tugas akhir. 2004. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara.
15. Rekomendasi Perhimpunan Rheumatologi Indonesia (IRA) tentang Penggunaan obat antiinflamasi non steroid. ISBN 978-979-3730-22-6. Diunduh Tanggal 20/07/2016. [http://reumatologi.or.id/var/rekomendasi/Rekomendasi\\_IRA\\_OAINS\\_2014.pdf](http://reumatologi.or.id/var/rekomendasi/Rekomendasi_IRA_OAINS_2014.pdf)
16. Wang Z, Chen JQ, Liu JL. COX-2 Inhibitor and gastric cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014:1-7. <http://dx.doi: 10.1155/2014/132320>
17. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. *International Journal of Rheumatology*. 2011:1-17.
18. Herowati R. Obat dan suplemen untuk osteoarthritis. *Pharmacy*. 2013;11(1):40-8.

## Uji Klirens dan Uji Pirogenitas sebagai Bagian dari Penentuan Mutu Biologi Sediaan $^{90}\text{Y}$ -EDTMP

### Clearance and Pyrogen Test as A Part of Determining The $^{90}\text{Y}$ -EDTMP Biological Quality

*Sulaiman\**, *Sri Aguswarini*, *Karyadi*, *Chairuman*, *Gatot Setiawan*, *Adang HG*, *M Subur*

*Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka-BATAN, Serpong, Indonesia*

*\*E-mail: [sulaiman@batan.go.id](mailto:sulaiman@batan.go.id)*

Diterima: 12 Januari 2018

Direvisi: 23 April 2018

Disetujui: 26 Juli 2018

#### Abstrak

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian di Indonesia bahkan dunia. Teknik kedokteran nuklir dengan radiofarmaka dan SPECT merupakan salah satu cara pengobatan kanker, namun penggunaannya di Indonesia belum populer. Radiofarmaka bertanda radionuklida pemancar radiasi beta ( $\beta$ ) terbukti dapat digunakan untuk terapi kanker, salah satu yang telah dikembangkan di PTRR-BATAN yaitu  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP. Itrium-90 digunakan di kedokteran nuklir dengan memanfaatkan radiasi  $\beta$  ( $E_{\text{max}} 2.28 \text{ MeV}$ ). Energi  $\beta$  yang dihasilkan dari proses peluruhan radionuklida  $^{90}\text{Y}$  menjadi  $^{90}\text{Zr}$  dapat mematikan sel-sel kanker. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi tentang efek biologis zat sehingga bisa diambil tindakan pencegahan untuk melindungi manusia. Pada penelitian ini dilakukan pengujian terhadap radiofarmaka bertanda  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$  dihasilkan dari generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  yaitu  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP) meliputi uji *clearance*, uji pirogenitas, dan uji keamanan dosis pada hewan coba. Uji *clearance* menggunakan tikus, uji pirogenitas menggunakan kelinci, dan uji keamanan menggunakan mencit. Hasil uji *clearance* menunjukkan senyawa  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang diekskresikan dalam rentang waktu 192 jam adalah 49,70% melalui urine dan 14,59% melalui feses. Total ekskresi  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP selama selang waktu 192 jam adalah sebesar 64,57%. Berdasarkan hasil uji *clearance* dengan perhitungan maka  $^{90}\text{Y}$  dari generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  dalam bentuk sediaan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP memiliki waktu paruh 84,2 jam, waktu paruh efektif 36,5 jam dan waktu tinggal (*residence time*) 52,7 jam. Hasil uji pirogen menunjukkan sediaan bebas pirogen. Kajian keamanan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP menunjukkan dosis yang digunakan masih dalam batasan aman dan tidak mematikan. Pengembangan sediaan ini diharapkan dapat disempurnakan untuk menghasilkan radiofarmaka terapi kanker untuk memberikan kontribusi yang nyata pada pelayanan kesehatan masyarakat.

**Kata kunci:** Generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ ; Uji *clearance*; Uji pirogenitas;  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP;  $^{90}\text{YCl}_3$ .

#### Abstract

Cancer is one of the causes of death in Indonesia and even the world. Nuclear medicine techniques with radiopharmaceuticals and SPECT are one of the ways to treat cancer, but their use in Indonesia is not yet popular. Radiopharmaceuticals marked with radionuclide emitting beta ( $\beta$ ) radiation are proven to be used for cancer therapy, one that has been developed in PTRR-BATAN is  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP. Yttrium-90 is used in nuclear medicine by utilizing  $\beta$  radiation ( $E_{\text{max}} 2.28 \text{ MeV}$ ). The  $\beta$  energy which is produced from the decay process of  $^{90}\text{Y}$  radionuclides to  $^{90}\text{Zr}$  can kill cancer cells. This study aimed to provide information about the substances biological effects so that preventive measures can be taken to protect humans. This study conducted evaluation of the  $^{90}\text{Y}$ -marked radiopharmaceutical ( $^{90}\text{Y}$  produced from a  $^{90}\text{Sr} / ^{90}\text{Y}$  generator which is  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP) encompasses clearance test, pyrogen test, and dose safety test in experimental animals. The clearance test utilized mice, the pyrogen test utilized rabbits, and the dose safety test utilized mice. The results of the clearance test showed that  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP compound which was excreted in 192 hour was 49.70% through urine and 14.59% through feces. The total excretion of  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP within 192 hours was 64.57%. Based on the results of clearance tests with calculations,  $^{90}\text{Y}$  of  $^{90}\text{Sr} / ^{90}\text{Y}$  generators in  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP dosage form had 84.2 hours of half-life, 36.5 hours of an effective half-life and 52.7 hours of a residence time. Pyrogen test results showed pyrogen-free. The  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP dose safety test showed that the dose is safe and not deadly. The development of  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP is expected to be improved to produce radiopharmaceuticals for cancer therapy in order to make a real contribution in public health services.

**Keywords:** Clearance test; Pyrogen test;  $^{90}\text{Sr} / ^{90}\text{Y}$  generator;  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP;  $^{90}\text{YCl}_3$ .

## PENDAHULUAN

Itrium-90 yang memiliki sifat kimia mirip dengan lantanoid<sup>1</sup> seperti <sup>166</sup>Ho, <sup>177</sup>Lu, dan <sup>153</sup>Sm banyak digunakan untuk terapi penyakit kanker di kedokteran nuklir. Terapi tersebut dilakukan dengan memanfaatkan energi β- yang dihasilkan dari proses peluruhan <sup>90</sup>Y menjadi <sup>90</sup>Zr. Itrium-90 memiliki energi β- max sebesar 2,28 MeV, tidak memiliki radiasi gamma, dan waktu paruh (T1/2) 64,4 jam.<sup>2,3</sup> Untuk memperoleh <sup>90</sup>Y yang bebas pengemban dilakukan pemisahan dari <sup>90</sup>Sr yang diperoleh dari hasil fisi. Stronsium-90 memiliki waktu paruh (T1/2) selama 28,74 tahun dengan memancarkan energi β- 0,54 MeV. Peluruhannya mengikuti rumus sebagai berikut:<sup>4</sup>

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{10} (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})$$

- A<sub>10</sub> : Aktivitas <sup>90</sup>Sr awal
- A<sub>2</sub> : Aktivitas <sup>90</sup>Y yang terbentuk
- λ<sub>1</sub> : Konstanta peluruhan <sup>90</sup>Sr
- λ<sub>2</sub> : Konstanta peluruhan <sup>90</sup>Y
- t : Waktu

<sup>90</sup>Sr mempunyai waktu paruh yang sangat panjang dan beracun<sup>3</sup> sehingga perlu penanganan yang teliti agar radionuklida <sup>90</sup>Y hasil pemisahan mengandung <sup>90</sup>Sr sekecil mungkin. Beberapa metode pemisahan untuk mendapatkan <sup>90</sup>Y dari <sup>90</sup>Sr adalah: adsorpsi, ekstraksi pelarut, pengendapan, pertukaran ion, kromatografi kolom, pertukaran kation, kromatografi kertas, sistem membran, dan pemisahan elektrokimia.<sup>5</sup>

Metode yang dikembangkan saat ini oleh PTRR-BATAN untuk mendapatkan <sup>90</sup>Y adalah dengan sistem generator (generator <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y) berbasis elektrokromatografi.<sup>6</sup> Itrium-90 dalam penggunaannya dapat direaksikan dengan bermacam ligan antara lain etilen diamin tetra metilen phosphonate (EDTMP) menghasilkan senyawa radiofarmaka <sup>90</sup>Y-EDTMP.<sup>4</sup> Radiofarmaka <sup>90</sup>Y-EDTMP selama ini digunakan untuk terapi kanker tulang dan leukemia.<sup>1</sup>

Dalam penelitian sebelumnya hasil uji kualitas radionuklida <sup>90</sup>Y meliputi uji

kemurnian radionuklida <sup>90</sup>Y, kandungan pengotor radionuklida <sup>90</sup>Sr, uji kemurnian radiokimia hasil penandaan EDTMP dengan <sup>90</sup>Y dan uji biodistribusi <sup>90</sup>Y-EDTMP. Hasil uji biodistribusi <sup>90</sup>Y-EDTMP menunjukkan bahwa sediaan tersebut terakumulasi di tulang.<sup>4</sup>

Pengujian biologis terhadap suatu sediaan radiofarmaka dilakukan sesuai dengan peruntukan pemakaiannya pada manusia meliputi uji *clearance*, uji keamanan dan uji pirogenitas.

Uji *clearance* dimaksudkan untuk melihat kecenderungan ekskresi melalui urine atau feses suatu radiofarmaka dan seberapa lama atau seberapa cepat radiofarmaka dapat diekskresikan keluar tubuh.<sup>7</sup> Hasil uji *clearance* dapat menunjukkan waktu paruh biologis, waktu paruh efektif, dan waktu tinggal (*residence time*) dengan perhitungan sebagai berikut.<sup>8</sup>

$$\frac{1}{T_{efektif}} = \frac{1}{T_{bio}} + \frac{1}{T_{fis}}$$

$$(Residence\ time)\tau = \frac{T1/2_{efektif}}{\ln(2)}$$

Tujuan dari pengujian keamanan adalah untuk memberikan informasi tentang efek biologis zat sehingga bisa diambil tindakan pencegahan untuk melindungi manusia. Beberapa tes yang melibatkan penggunaan hewan secara langsung dimaksudkan untuk memprediksi kemungkinan dampak bahan kimia terhadap spesies selain manusia (lingkungan toksikologi) tetapi sebagian besar dimaksudkan untuk memberikan informasi yang dianggap perlu untuk melindungi kesehatan manusia. Penggunaan hewan dalam uji keamanan dosis adalah untuk memperoleh gambaran data keamanan dosis pada manusia.<sup>9</sup>

Uji pirogen dimaksudkan untuk membatasi resiko reaksi demam pada tingkat yang dapat diterima oleh pasien pada pemberian sediaan injeksi. Pirogen merupakan hasil pertumbuhan dan metabolisme dari mikroba patogen berupa



polipeptida, polisakarida, dan nukleotida yang dalam jumlah sangat kecil (kurang dari 10 mg/kg berat badan) dapat menyebabkan demam, muntah, dan menggigil.<sup>10,11</sup> Pengujian meliputi pengukuran kenaikan suhu kelinci setelah penyuntikan larutan uji secara intravena dan ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi kelinci dengan dosis penyuntikan tidak lebih dari 10 mL per kg bobot badan.<sup>10,12</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melengkapi data uji biologis pada sediaan <sup>90</sup>Y-EDTMP dengan melakukan uji *clearance*, pirogenitas, dan keamanan menggunakan hewan coba. Itrium-90 yang diperoleh dari generator <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y diproses menjadi <sup>90</sup>YCl<sub>3</sub> digunakan untuk penandaan EDTMP dengan hasil akhir dalam bentuk sediaan <sup>90</sup>Y-EDTMP.

Penelitian yang dilakukan akan memperoleh hasil uji *clearance*, uji pirogenitas, dan uji keamanan menggunakan hewan coba tikus, kelinci, dan mencit terhadap sediaan <sup>90</sup>Y-EDTMP. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penggunaan dan Pemeliharaan Hewan Percobaan BATAN nomor 002/KEPPHP-BATAN/III/2013.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Dilakukan di Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka BATAN.

### Alat dan bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah <sup>90</sup>Y hasil elusi dari generator <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y (lokal, PTRR-BATAN), asam klorida 37% pa (MERCK), dapar sitrat 0,025 M pH 5, dapar sitrat 0,1 M pH 5, diamonium sitrat (Merck), aluminium oksida 90 aktif N (Merck), Dowex AG50Wx8 *hydrogen form* 100-200 mesh (sigma 217506), HCl, NaOH, NH<sub>3</sub>OH, MeOH, dapar fosfat 0,1 M pH 7, air suling, hewan coba mencit (*Mus musculus*) Galur deuch democratic Yokohama (ddY), tikus (Wistar), dan kelinci (New Zealand).

Peralatan yang digunakan adalah sistem generator radioisotop <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y yang

menghasilkan <sup>90</sup>Y, pencacah alpha beta *simple counter* Ludlum Model 3030, spektrometer gamma (Tennelec) dengan detektor HP-Ge, dan *liquid scintillation and luminescence counters* (LSC) MicroBeta Perkin Elmer.

Larutan radionuklida <sup>90</sup>Y dan hasil penandaan <sup>90</sup>Y-EDTMP yang digunakan pada penelitian ini sama dengan radionuklida <sup>90</sup>Y dan <sup>90</sup>Y-EDTMP yang telah dilaporkan dalam uji biodistribusi.<sup>4</sup>

## Prosedur kerja

### Uji *clearance* <sup>90</sup>Y-EDTMP pada hewan coba tikus

Hewan coba tikus normal diinjeksi dengan sediaan radiofarmaka <sup>90</sup>Y-EDTMP secara intravena dengan aktivitas  $\pm 40 \mu\text{Ci}$  dan volume 200  $\mu\text{L}$ . Tikus setelah diinjeksi dengan <sup>90</sup>Y-EDTMP ditempatkan pada *metabolic cage* kemudian urine dan feses tikus ditampung secara terpisah pada wadah yang telah tersedia dengan waktu pengambilan setiap 24 jam. Selama masa karantina hewan coba diberi makan dan minum yang selalu tersedia (*ad libitum*). Suhu dan kelembaban ruangan dijaga antara 18-26°C dan 40-70% RH. Urine dan feses yang ditampung secara terpisah diambil dalam rentang waktu 24 jam, 48 jam, 72 jam, dan 192 jam. Pencacahan atau pengukuran radioaktivitasnya dilakukan menggunakan *gamma counter*.<sup>13</sup> Jumlah tikus yang digunakan untuk pengamatan ini adalah sebanyak 3 ekor.

### Uji pirogenitas <sup>90</sup>Y-EDTMP pada hewan coba kelinci

Penentuan suhu tubuh kelinci dilakukan dengan memasukkan ujung *thermocouple* (OD 0.4 mm) ke dalam *rectum* masing-masing kelinci sedalam  $\pm 7,5 \text{ cm}$ . Suhu tubuh dicatat setelah lima menit, selanjutnya suhu tubuh dicatat setiap 30 menit sebanyak dua kali. Kelinci yang digunakan dalam pengujian harus dalam keadaan sehat yaitu kelinci yang suhu tubuhnya di bawah 39,8 °C sehingga data yang dihasilkan betul-betul menunjukkan keadaan yang sebenarnya.<sup>10</sup> Vena kuping kelinci yang akan disuntik

diusap dengan alkohol 70%, kemudian 1 ml larutan sampel  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP disuntikkan melalui vena tersebut. Suhu masing-masing kelinci dicatat setelah rentang waktu 1, 2, dan 3 jam setelah penyuntikkan. Dari perbedaan antara suhu kontrol rata-rata dengan suhu rata-rata setelah penyuntikkan dapat diketahui kenaikan suhu hewan percobaan tersebut. Hasil ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut bebas pirogen atau tidak.<sup>13,14</sup>

### Uji keamanan $^{90}\text{Y}$ -EDTMP pada hewan coba mencit

Hewan coba mencit normal diinjeksi dengan sediaan radiofarmaka  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP secara intravena dengan aktivitas  $\pm 40 \mu\text{Ci}$  dan volume maksimum  $200 \mu\text{L}$  yang mengandung  $6,9 \times 10^{-8}$  mol/injeksi. Mencit kemudian ditempatkan pada kandang *polycarbonat* yang dialasi dengan sekam padi dan dilakukan pengamatan selama 14 hari.<sup>10,11</sup> Selama masa pengamatan ini hewan coba diberi makan dan minum yang selalu tersedia (*ad libitum*) dan disimpan dalam ruang isolasi serta suhu dan kelembaban ruangan dijaga antara  $18\text{-}26^\circ\text{C}$  dan  $40\text{-}70\%$  RH.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Itrium-90 hasil elusi sebelum digunakan untuk penandaan EDTMP diuji kualitasnya dengan parameter kemurnian radiokimia, pengotor  $^{90}\text{Sr}$ , dan pengotor gamma. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 1.

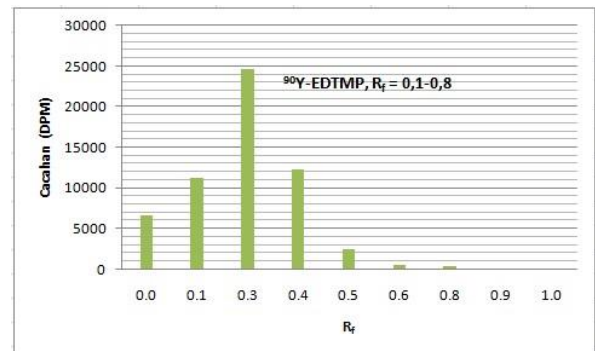
**Tabel 1. Hasil uji kualitas  $^{90}\text{Y}$  hasil elusi**

Parameter	Hasil
Kemurnian radiokimia ( $^{90}\text{YCl}_3$ )	$96,65 \pm 2,87 \%$
Pengotor $^{90}\text{Sr}$	$0,0091 \pm 0,0085$ Bq $^{90}\text{Sr}$ /Bq $^{90}\text{Y}$
Pengotor Gamma	Tidak terdeteksi

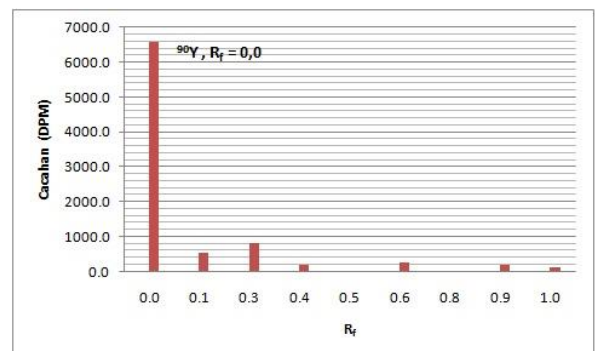
Hasil uji kualitas  $^{90}\text{Y}$  hasil elusi menunjukkan bahwa kemurnian radiokimia  $^{90}\text{Y}$  telah memenuhi syarat dengan hasil diatas 95%.

Hasil penandaan EDTMP dengan  $^{90}\text{Y}$  diuji kemurniannya menggunakan metode

kromatografi kertas. Fasa diam menggunakan kertas whatman 3MM dan fasa gerak campuran dari ammonium hidroksida, metanol, dan air dengan perbandingan 0,2:2:4.<sup>4</sup> Dari uji penandaan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP tersebut diperoleh kemurnian radiokimia 92,70%. Kromatogram uji kemurnian radiokimia  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP ditampilkan pada Gambar 1.



**Gambar 1. Kromatogram uji kemurnian radiokimia  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP**



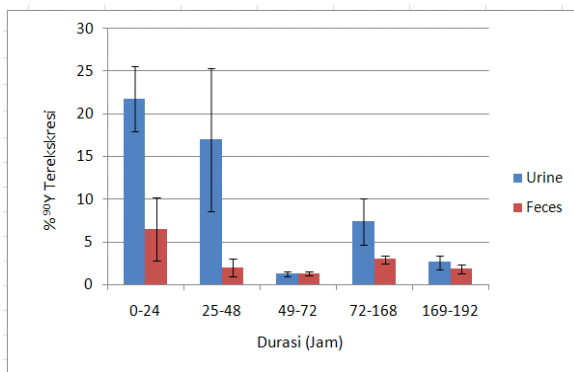
**Gambar 2. Kromatogram  $^{90}\text{Y}$  sebelum penandaan EDTMP**

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP berada di  $R_f = 0,5\text{-}0,9$  dan  $^{90}\text{Y}$  di  $R_f = 0,0$ .<sup>5</sup> Uji kemurnian  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang telah dilakukan berada di  $R_f = 0,1\text{-}0,8$  (Gambar 1) dan  $^{90}\text{Y}$  di  $R_f = 0,0$  (Gambar 2). hal ini mungkin disebabkan oleh kondisi bahan yang digunakan saat pengujian.

### Uji clearance $^{90}\text{Y}$ -EDTMP pada hewan coba tikus

Uji clearance  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP terhadap hewan coba mencit ditampilkan pada Gambar 3. Hasil pengujian menunjukkan bahwa  $^{90}\text{Y}$  diekskresikan melalui urine lebih

banyak dari pada feses. Durasi 0-24 jam lebih banyak diekskresikan dari pada durasi berikutnya terlihat trendnya menurun baik di urine maupun di feses. Hasil ekskresi juga dipengaruhi oleh jumlah urine maupun feses yang dihasilkan hewan coba juga lama waktu penampungan dari urine dan feses tersebut. Hal ini terlihat pada Gambar 3 atau Tabel 2 No.3 dan 4, dimana terdapat perbedaan jumlah urine, feses, dan waktu tampung. tabel 2 menunjukkan bahwa <sup>90</sup>Y diekskresikan terbanyak dalam waktu 48 jam. Itrium-EDTMP yang terekskresikan selama 192 jam melalui urine sebanyak 49,7% dan melalui feses 14,59%. Total ekskresi <sup>90</sup>Y selama 192 jam adalah 64,57% (Tabel 2).

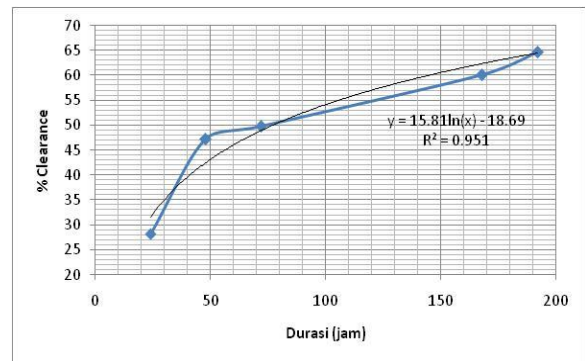


Gambar 3. Profil ekskresi <sup>90</sup>Y-EDTMP pada hewan coba tikus

Tabel 2. Uji clearance <sup>90</sup>Y-EDTMP terhadap hewan coba tikus

No.	Durasi (Jam)	Aktivitas di Urine (%)	Aktivitas di Feses (%)
1	0-24	21,75 ± 3,81	6,47 ± 3,71
2	25-48	16,97 ± 8,37	2,02 ± 1,02
3	49-72	1,26 ± 0,29	1,30 ± 0,21
4	73-168	7,38 ± 2,67	2,97 ± 0,47
5	169-192	2,62 ± 0,80	1,83 ± 0,55
<b>Sub Total</b>		<b>49,97</b>	<b>14,59</b>
<b>TOTAL</b>		<b>64,57 %</b>	

Berdasarkan persamaan pada Gambar 4 diperoleh waktu paruh biologis <sup>90</sup>Y-EDTMP dalam tubuh hewan coba adalah 84,2 jam.



Gambar 4. Profil gabungan (urine dan feses) ekskresi <sup>90</sup>Y-EDTMP pada hewan coba tikus

Waktu paruh yaitu waktu yang diperlukan oleh zat dalam sistem biologi berkurang hingga tinggal setengah dari jumlah awalnya karena proses biologi. Waktu paruh efektif merupakan waktu yang diperlukan radionuklida yang terkandung dalam makhluk hidup berkurang menjadi separuh dari jumlah semula sebagai hasil kombinasi antara peluruhan radioaktif dan eliminasi biologis. Waktu paruh efektif <sup>90</sup>Y-EDTMP pada hewan coba adalah 36,5 jam. Jadi waktu tinggal (*residence time*) yang merupakan waktu paruh efektif dibagi ln(2) adalah 52,7 jam.<sup>8</sup>

### Uji pirogenitas <sup>90</sup>Y-EDTMP pada hewan coba kelinci

Hasil uji pirogen (Tabel 3) menunjukkan kenaikan suhu total dari 3 ekor kelinci sebesar 1,17°C. Berdasarkan *International Pharmacopoeia*, larutan <sup>90</sup>Y-EDTMP yang digunakan telah memenuhi syarat bebas pirogen, karena kenaikan jumlah suhu ke 3 ekor kelinci tersebut < 1.4 °C dan kenaikan suhu individual kelinci < 0.6 °C.<sup>12</sup>

Tabel 3. Data uji pirogenitas larutan <sup>90</sup>Y-EDTMP

No.Kelinci	Kontrol (°C)	Suhu (°C)			Rata-rata (°C)	Kenaikan Suhu (°C)
		Kesatu	Kedua	Ketiga		
A	37,35	38,00	38,00	38,00	38,00	0,47
B	38,10	38,50	38,60	38,60	38,57	0,47
C	37,80	38,00	38,00	38,10	38,03	0,23
Kenaikan suhu total						1,17

Catatan:

1. Setiap kenaikan suhu kelinci harus < 0,6 °C
2. Kenaikan suhu total harus < 1,4 °C

## Uji keamanan $^{90}\text{Y}$ -EDTMP pada hewan coba mencit

Uji keamanan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP pada mencit dilakukan melalui pengamatan selama 14 hari terhadap 5 ekor mencit. Hasil pengamatan menunjukkan tidak satupun dari hewan coba mencit mengalami kelainan seperti: gelisah, tidak lincah, tidak bergairah, bulu kusam dan rontok, maupun mati. Uji keamanan menurut Parasuraman adalah untuk pengujian toksisitas akut. jika selama pengamatan ada hewan yang mati, memungkinkan dosis yang digunakan telah termasuk dosis yang mematikan 50% ( $\text{LD}_{50}$ ).<sup>11</sup> Dengan demikian diketahui dosis  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang digunakan masih dalam batasan aman dan belum termasuk pada dosis yang mematikan. Pengujian ini merupakan pengujian pendahuluan untuk memprediksi keamanan dari penggunaan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP. Selanjutnya perlu dilakukan pengujian toksisitas untuk mengetahui nilai ( $\text{LD}_{50}$ ) dan dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi hewan coba.

## KESIMPULAN

Senyawa  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang diekskresikan melalui urine dan feses masih dapat dideteksi hingga 192 jam dengan jumlah 64,57% dari dosis yang diberikan pada hewan coba.  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP memiliki waktu paruh biologis dalam tubuh hewan coba 84,2 jam, waktu paruh efektif 36,5 jam dan waktu tinggal (*residence time*) 52,7 jam. Persyaratan radiofarmaka lainnya telah dipenuhi, yaitu sediaan ini telah dibuktikan bebas pirogen dan dosis  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang digunakan masih dalam batas aman.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR) BATAN yang telah memfasilitasi penelitian ini dan kepada Dra. Siti Darwati, M.Sc, Dr. Rohadi Awaludin, serta V. Yulianti S. M.Farm yang telah membantu serta memberikan saran.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Sohaib M, Ahmad M, Jehangir M, Perveen A. Ethylene diamine tetramethylene phosphonic acid labeled with various beta(-)-emitting radiometals: labeling optimization and animal biodistribution. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceutical*. 2011;26(2):159–64.
2. Chakravarty R, Pandey U, Manolkar RB, Dash A, Venkatesh M, Pillai MRA. Development of an electrochemical  $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$  generator for separation of  $^{90}\text{Y}$  suitable for targeted therapy. *Nuclear Medicine and Biology*. 2008;35(2):245–53.
3. Petrovic D, Nikolic N, Stankovic D, Djokic D. Electrochemical separation of  $^{90}\text{Y}$ -Yttrium in the electrochemical  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  generator and its use for radiolabelling of DOTA-conjugated somatostatin analog [DOTA0, Tyr3] octreotate. *Nuclear Technology & Radiation Protection*. 2012;27(3):260–8.
4. Sulaiman, Aguswarini S, Karyadi, Chairuman, Setiawan G, Subur M, et al. Uji biodistribusi senyawa  $^{90}\text{Y}$ -sitrat dan  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP yang ditandai dengan  $^{90}\text{Y}$  hasil elusi dari generator  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ . *Prosiding Pertemuan Ilmiah Tahunan Perhimpunan Kedokteran Nuklir Indonesia (PKNI), Perhimpunan Kedokteran dan Biologi Nuklir Indonesia (PKBNI), dan Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka (PTRR)*; 2015. p. 1–8.
5. Pandey U, Kameswaran M, Subramanian S, Chakravarty R, Sarma HD, Samuel G, et al. Development of Radiopharmaceuticals Based on  $^{188}\text{Re}$  and  $^{90}\text{Y}$  for Radionuclide Therapy at Barc. In *IAEA radioisotopes and radiopharmaceuticals series, no. 5. Yttrium-90 and Rhenium-188 radiopharmaceuticals for radionuclide therapy*; 2015; Vienna, Austria. IAEA; 2015. p. 82–106.
6. Sulaiman, Aguswarini S, Karyadi, Chairuman, Setiawan G, Subur M, et al. Optimasi penggunaan HCl sebagai larutan pengelusi. *Urania*. 2015;21(2):87–94.
7. Ramli M, Hidayat B, Aguswarini S, Karyadi, Ardiyatno CN, Subur M., et al. Preclinical study of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-trastuzumab: a potential radiopharmaceutical for therapy of breast cancer positive HER-2. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2013;11(2): 116-22.
8. Khalid M, Bokhari TH, Ahmad M, Bhatti HN, Iqbal M, Ghaffar A, et al. Evaluation of carrier added and no carrier added  $^{90}\text{Y}$ -EDTMP as bone seeking therapeutic radiopharmaceutical. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*.

- 2014;27(4):813–8.
9. Riccabona G. Dosimetry in Radionuclide Therapy. In: Therapeutic applications of radiopharmaceuticals, IAEA-TECDOC-1228; 1999 Jan 18-22; Hyderabad, India. Vienna, Austria: IAEA; 2001
  10. Hardi A, Rista S, Mutalib A, Sugiharto Y, Dini R, Aguswarini S. Preparasi, biodistribusi dan clearance senyawa pengkontras MRI Gd-DTPA-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB melalui simulasi menggunakan <sup>153</sup>Gd-DTPA-PAMAM G4-NIMOTUZUMAB. Seminar Nasional VI SDM Teknologi Nuklir; 2010 November 18; Yogyakarta, Indonesia.
  11. Parasuraman S. Toxicological screening. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2011;2(2):74–9.
  12. International Pharmacopoeia. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
  13. Ranjbar H, Samani AB, Beiki D, Arani SS, Maragheh MG. Evaluation of <sup>153</sup>Sm /<sup>177</sup>Lu-EDTMP mixture in wild-type rodents as a novel combined palliative treatment of bone pain agent. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2015;303:71–9.
  14. Samani AB, Maragheh MG, Jalilian AR, Meftahi M, Arani SS, Moradkhani S. Production, quality control and biological evaluation of Sm-EDTMP in wild-type rodents. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2009;17(2):12–9.

## Karakterisasi Minyak Atsiri dari Simplisia Basah Ranting dan Daun sebagai Alternatif Substitusi Kulit Batang *Cinnamomum burmannii* Blume

Characterization of Essential Oil from Fresh Twigs and Leaves *Simplicia*  
as an Alternative Substitution of *Cinnamomum burmannii* Blume's Bark

Mery Budiarti<sup>1\*</sup>, Wahyu Jokopriambodo<sup>1</sup>, Ani Isnawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT), Tawangmangu,  
Jawa Tengah, Indonesia

<sup>2</sup>Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Kesehatan Dasar, Badan Litbang Kesehatan,  
Jakarta, Indonesia

\*Email : bsupriadi.mery@gmail.com

Diterima: 4 April 2018

Direvisi: 16 Juni 2018

Disetujui: 11 Agustus 2018

### Abstrak

Kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume merupakan bahan baku utama minyak kayumanis karena kadar sinamaldehydnya lebih tinggi dibandingkan bagian lainnya. Fakta tersebut mendorong terjadinya perilaku eksploitasi kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume tanpa disertai upaya budidaya sehingga dapat menimbulkan kelangkaan bahan baku. Ranting dan daun *Cinnamomum burmannii* Blume juga diketahui memiliki kandungan sinamaldehyd sehingga berpotensi digunakan sebagai alternatif bahan baku penghasil sinamaldehyd yang lebih efisien dibanding kulit batang. Penelitian ini mengkaji lebih dalam mengenai karakter minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang meliputi indeks bias, *profiling* komponen penyusun dan kadar senyawa penandanya, yaitu sinamaldehyd. Pada penelitian ini digunakan tiga jenis sampel, yaitu simplisia basah kulit batang, ranting dan daun *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari dua lokasi tumbuh, Tawangmangu dan Purwokerto. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini antara lain destilasi air sederhana, karakterisasi meliputi rendemen dan indeks bias menggunakan refraktometer, kemudian dilanjutkan analisis kualitatif dan kuantitatif dengan *Thin Layer Chromatography* (TLC) dan *Gas Chromatography* (GC). Hasil penelitian menunjukkan minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari kulit batang, ranting dan daun memiliki profil yang berbeda, akan tetapi sama-sama memiliki sinamaldehyd sebagai komponen utama. Bagian daun menghasilkan rendemen minyak yang lebih tinggi dibandingkan bagian ranting dengan kadar sinamaldehyd yang mampu bersaing dengan kulit batang, yaitu 50% dari kadar sinamaldehyd dalam minyak atsiri kulit batang.

**Kata kunci:** *Cinnamomum burmannii* Blume; minyak atsiri; destilasi air; sinamaldehyd

### Abstract

The bark of *Cinnamomum burmannii* Blume is the main raw material of *Cinnamomum* oil because its cinnamaldehyde content is higher than in the other parts. This condition lead to the exploitation of *Cinnamomum burmannii* Blume bark without any cultivation effort, thus it can cause the raw material scarcity. Twigs and leaves of *Cinnamomum burmannii* Blume are also known to contain cinnamaldehyde therefore it provide a potential alternative source of cinnamaldehyde. The purpose of this research is to investigate the characteristic of *Cinnamomum burmannii* Blume essential oil which includes refractive index, *profiling* of chemical constituent and percentage of cinnamaldehyde as a marker compound. This research used three fresh *Cinnamomum burmannii* Blume *simplicia* of bark, twigs and leaves from two selected growing locations: Tawangmangu and Purwokerto. Simple water distillation method was conducted, together with characterization and refractive index using refractometer, followed by qualitative and quantitative analysis with *Thin Layer Chromatography* (TLC) and *Gas Chromatography* (GC). The results showed *Cinnamomum burmannii* Blume oil derived from bark, twig and leaf have different profiles, but all have cinnamaldehyde as the main component. The leaf produces higher essential oil yield percentage compared to the twig with a cinnamaldehyde content that is comparable to the bark by 50% of cinnamaldehyde content in *cinnamomum* bark oil.

**Keyword:** *Cinnamomum burmannii* Blume; essential oi; destilation; cinnamaldehyde

## PENDAHULUAN

Minyak kayumanis atau *cinnamon oil* merupakan minyak yang dihasilkan oleh tanaman *Cinnamomum* sp., salah satunya *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Indonesia. Minyak ini merupakan salah satu jenis minyak atsiri yang sedang berkembang pesat di pasar global. Permintaan terhadap minyak atsiri tersebut selalu meningkat setiap tahunnya. Kondisi ini menunjukkan bahwa potensi pemanfaatan minyak kayumanis masih terbuka luas seiring dengan berkembangnya industri makanan, kosmetik dan obat.<sup>1</sup> *Cinnamomum burmannii* Blume merupakan salah satu spesies dalam genus *Cinnamomum* famili Lauraceae yang merupakan tanaman asli Asia Tenggara dan umumnya digolongkan sebagai rempah-rempah, tanaman hias, ataupun pohon hutan. Di Indonesia, *Cinnamomum burmannii* Blume dikenal juga dengan nama *Indonesian Cassia* atau padang *cassia* dan dalam bahasa Indonesia biasa disebut sebagai kayumanis. Pertumbuhannya paling banyak tersebar di Sumatra terutama Jambi, Jawa serta meluas hingga ke Timor.<sup>2</sup>

*Cinnamomum burmannii* Blume sudah lama dipercaya dapat mengobati berbagai penyakit, baik dalam pengobatan tradisional ataupun modern seperti kembung, mual, kolik, dispepsia, diare, demam, influenza, infeksi, arthritis dan rematik, hingga diabetes mellitus.<sup>3</sup> Beberapa hasil penelitian lain juga menyimpulkan bahwa secara farmakologi, tanaman *Cinnamomum burmannii* Blume dapat memberikan efek karminatif, spasmolitik, antibakteri terhadap beberapa bakteri patogen, seperti *B. cereus*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli* dan *S. anatum*, antifungi, antiinflamasi, penambah nafsu makan (stomakik) serta analgesik.<sup>4</sup> Hingga saat ini, bahan baku untuk dapat memperoleh minyak atsiri yang umum digunakan pada tanaman *Cinnamomum burmannii* Blume adalah kulit batang, kulit dahan dan dahan. Hal ini kurang sejalan dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya bahwa kandungan minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* tersebar pada kulit

batang, dahan, ranting, daun, kelopak bunga, akar dan biji.<sup>5,6</sup>

Komponen utama yang dikandung oleh *Cinnamomum* sp. adalah sinamaldehyd, sinamat, asam sinamat dan beberapa jenis senyawa minyak atsiri seperti trans sinamaldehyd, sinamil asetat, eugenol, L-borneol, kariopilen oksida,  $\beta$ -kariopilen, L-bornil asetat,  $\alpha$ -cubebene,  $\alpha$ -terpineol, terpinolen, dan  $\alpha$ -thujene.<sup>7,8</sup> Kandungan senyawa kimia tersebut bervariasi tergantung pada beberapa faktor seperti bagian dari tumbuhan yang digunakan, umur tumbuhan, masa panen, lokasi tumbuh serta metode ekstraksinya. Senyawa kimia utama yang umum ditemukan pada minyak kayumanis antara lain sinamaldehyd, eugenol, safrol, kumarin dan kamfor. Kuantitas ketiga senyawa tersebut berbeda pada setiap produk minyak kayumanis, tergantung bagian tumbuhan yang digunakan sebagai bahan baku.<sup>8,9,10,11</sup> Haddi et al. (2017) mengemukakan bahwa hasil penelitian terdahulu umumnya minyak kayumanis yang berasal dari kulit batang lebih banyak mengandung sinamaldehyd dan daun memiliki kandungan eugenol sebagai senyawa utama. Hasil penelitian terdahulu mengungkapkan minyak kulit batang terdiri atas sinamaldehyd (65-80%) dan eugenol (5-10%), sedangkan minyak daun terdiri atas eugenol (70-95%) dan sinamaldehyd (1-5%).<sup>7,9</sup>

Sinamaldehyd berkontribusi terhadap aroma dan beragam sifat bioaktif dari *Cinnamomum* sp., sedangkan eugenol mampu meningkatkan aroma dan umum digunakan sebagai bahan pengawet alami. Keberadaan kedua senyawa kimia tersebut yang cukup dominan dalam minyak kayumanis digunakan sebagai parameter penelitian terkait tanaman *Cinnamomum burmannii* Blume.<sup>7,12</sup>

Mutu minyak kayumanis ditentukan oleh tinggi rendahnya kadar sinamaldehyd, semakin tinggi kadar sinamaldehyd semakin tinggi pula harganya. Sinamaldehyd, senyawa aktif yang dapat diisolasi dari tanaman *Cinnamomum* sp, memiliki gugus aldehyd aromatis yang diketahui memiliki

aktivitas biologi dan farmakologi, seperti antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antimutagenik dan imunomodulator.<sup>13</sup> Sebaliknya, kandungan eugenol dalam yang lebih tinggi dapat menurunkan kualitas dan harga minyak tersebut di pasaran.<sup>14</sup>

Seiring dengan kesadaran masyarakat akan manfaat sinamaldehyd dalam minyak kayumanis untuk berbagai industri dan kesehatan, permintaan minyak tersebut menjadi meningkat.<sup>1,15</sup> Fenomena tersebut mendorong terjadinya eksploitasi kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume tanpa upaya budidaya tanaman tersebut sehingga dikhawatirkan keberadaan tanaman ini akan semakin sedikit dan berujung pada kepunahan.

Penelitian mengenai minyak kayumanis, khususnya yang berasal dari *Cinnamomum burmannii* Blume masih terbatas sehingga nilai ekonomi minyak kayumanis *Cinnamomum burmannii* Blume masih lebih rendah dibandingkan *Cinnamomum zeylanicum* dan *Cinnamomum cassia*.<sup>16</sup> Data ilmiah terkait minyak kayumanis *Cinnamomum burmannii* Blume dengan bahan baku selain kulit batang juga masih sangat terbatas. Hal ini menyebabkan terbatasnya informasi ilmiah yang terperinci mengenai minyak kayumanis *Cinnamomum burmannii* Blume sehingga perkembangan pemanfaatan bagian selain kulit batang tumbuhan tersebut menjadi sangat lambat.

Informasi ilmiah merupakan faktor penting bagi peningkatan nilai ekonomi dari minyak atsiri. Informasi ilmiah tersebut dapat berupa profil minyak atsiri yang terkait dengan gambaran mutunya, meliputi karakteristik, identifikasi kualitatif dan kuantitatif komponen penyusun hingga kemampuan bioaktif minyak atsiri tersebut dalam berbagai bidang.<sup>17,18,19</sup> Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengkaji secara lebih mendalam mengenai profil *Cinnamomum burmannii* Blume, ditinjau dari produk *Cinnamomum burmannii oil* yang dihasilkan dari daun, ranting, dan kulit batang dalam bentuk simplisia basah. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai

informasi ilmiah mengenai profil minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume sehingga dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan nilai ekonomi bagian ranting dan daun *Cinnamomum burmannii* Blume sebagai alternatif sumber sinamaldehyd yang lebih efektif, efisien serta tidak mengancam kepunahan.

## METODE

Penelitian observasional laboratorium ini dilakukan di Laboratorium Terpadu Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu serta Laboratorium *Quality Control* PT. Tri Rahadja, Karangpandan.

## Alat dan bahan

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini meliputi daun, ranting dan kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume. Sampel tersebut dipreparasi di Laboratorium Terpadu Balai Besar Litbang Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) Tawangmangu. Bahan lain yang digunakan antara lain standar sinamaldehyd, plat *Thin Layer Chromatography* (TLC) silica F254, metanol absolut, etanol absolut, etil asetat, petroleum eter, diklorometan, asam format, akuades steril, etanol teknis 96%, dan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini di antaranya adalah seperangkat alat destilasi air, refraktometer, TLC-Densitometer (CAMAG), *Gas Chromatography* (GC, Shimadzu) dan seperangkat alat gelas kimia.

## Prosedur kerja

Tahapan penelitian ini meliputi pengambilan sampel tanaman *Cinnamomum burmannii* Blume yang dilakukan di dua lokasi, yaitu lereng Gunung Lawu, Kecamatan Tawangmangu, Kabupaten Karanganyar, Solo, dan lereng Gunung Slamet, Kecamatan Kebumen, Kabupaten Banyumas, Purwokerto; koleksi minyak atsiri dengan menggunakan metode destilasi air; pengamatan karakteristik minyak



*Cinnamomum burmannii* Blume; penentuan profil minyak atsiri dan kadar sinamaldehyd dengan TLC-Densitometer; serta *profiling* dan kuantifikasi sinamaldehyd lebih lanjut pada sampel yang memiliki kadar sinamaldehyd tertinggi dengan GC-MS.

#### *Persiapan bahan uji*

Sampel diperoleh dari dua lokasi tanam, yaitu kecamatan Tawangmangu, kabupaten Karanganyar, Solo dengan ketinggian  $\pm 680$  mdpl dan Kecamatan Kebumen, kabupaten Banyumas, Purwokerto yang memiliki ketinggian  $\pm 1200$  mdpl. Kedua lokasi tersebut dipilih karena daerah Tawangmangu merupakan lokasi utama pemasok bahan baku jamu di B2P2TOOT Tawangmangu, sedangkan daerah Purwokerto dikenal sebagai salah satu daerah pemasok *Cinnamomum burmannii* Blume untuk diekspor.

Daun, ranting dan kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume dipanen dari 2-3 individu tanaman sesuai dengan kebutuhan masing-masing. Selanjutnya, sampel tersebut disortasi, dibersihkan, dicuci, ditiriskan dan dipotong kecil dengan ukuran  $\pm 1$  cm.

#### *Koleksi minyak atsiri*

Bahan uji ditimbang dengan neraca analitik sesuai berat yang ditentukan kemudian dimasukkan dalam alat destilasi air. Proses destilasi dilakukan menggunakan akuades sebagai media pelarut dengan perbandingan sampel dan media pelarut adalah 1 : 10. Destilasi dilakukan selama 5 - 10 jam dengan temperatur 100°C kemudian minyak atsiri yang dihasilkan dipisahkan dan dikeringkan (dihilangkan kandungan airnya) dengan menambahkan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Selanjutnya, minyak yang telah kering disimpan pada suhu 4°C.

#### *Karakterisasi minyak atsiri*

Minyak atsiri yang telah diperoleh masing-masing diukur volumenya menggunakan gelas ukur, kemudian ditimbang dan dibandingkan dengan bobot

bahan kering yang digunakan untuk dihitung presentase rendemennya.

Indeks bias minyak atsiri ditentukan dengan menggunakan alat refraktometer.

Prosedur *profiling* dilakukan sesuai metode yang dijabarkan oleh Gopu, et al dengan sedikit modifikasi.<sup>20</sup> Larutan pembanding yang mengandung sinamaldehyd dengan kemurnian 96%, masing-masing ditotolkan sebanyak 1  $\mu$ L pada plat TLC. Minyak atsiri diambil sebanyak 10  $\mu$ L dilarutkan, dimasukkan dalam labu takar 10 mL dan dicukupkan volumenya dengan metanol. Elusi dilakukan dengan fase gerak petroleum eter-diklorometana-asam format (2:4:0,1), dikering-anginkan, dideteksi dan dikuantifikasi pada panjang gelombang 295 nm menggunakan TLC-Scanner. Larutan uji ditotolkan sebanyak 1  $\mu$ L, kemudian dielusi dan dideteksi dengan cara yang sama dengan standar. Kadar sinamaldehyd larutan uji dihitung dengan memplotkan luas area yang didapat pada persamaan regresi linier.

*Profiling* minyak atsiri dilakukan menggunakan GC sesuai dengan metode internal yang biasa dipergunakan oleh PT. Tri Rahardja, dengan kondisi sebagai berikut:

Kolom	: Kapiler HP-5 (5,5-phenyl-methylpolysiloxane, nonpolar); 30 m $\times$ 320 $\mu$ m $\times$ 0,25 $\mu$ m
Pembawa	: Gas hidrogen UHP ( <i>Ultra High Purity</i> ); laju alir 7,8 mL/min; <i>constant flow</i>
Temperatur oven	: 130 – 160 °C at 5 °C/min selama 3 menit 160 – 200 °C at 5 °C/min selama 3 menit
Injektor	: <i>Split</i> , 225 °C <i>Split ratio</i> 15 : 1
Detektor	: FID ( <i>Flame Ionized Detector</i> ), 250 °C
Sampel	: 1 $\mu$ L
Internal standar	: Metilbenzoat

**Tabel 1 Karakteristik minyak kayumanis simplisia basah *Cinnamomum burmannii* Blume**

Asal sampel	Berat awal (kg)	Rendemen minyak atsiri (%)	Kadar sinamaldehyd (%)	Indeks bias
<b>Tawangmangu</b>				
Daun	13,92	0,094	9,02	1,5065
Ranting	9,48	0,035	10,84	1,4535
Kulit batang	3,45	0,043	12,12	1,5265
<b>Purwokerto</b>				
Daun	4,3	0,392	15,24	1,5471
Ranting	4,81	0,013	0,19	1,5080
Kulit batang	3,3	0,109	22,91	1,5497

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik minyak atsiri

Minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume diperoleh dari simplisia basah, terutama pada bagian daun, ranting dan kulit batang dengan berat seperti pada Tabel 1. Karakteristik minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume dibagi menjadi beberapa kategori, yaitu rendemen dan indeks bias.

Tabel 1 menunjukkan perbandingan nilai rendemen minyak *Cinnamomum burmannii* Blume pada masing-masing jenis sampel, baik yang berasal dari Tawangmangu ataupun Purwokerto. Rendemen minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto rata-rata memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan Tawangmangu. Kondisi tersebut dapat dipengaruhi oleh perbedaan keadaan tempat tumbuh sampel. Hal tersebut membuktikan bahwa komposisi dan kadar minyak atsiri bergantung pada jenis tumbuhan, daerah tempat tumbuh beserta kandungan unsur hara di tanahnya, iklim dan bagian tumbuhan.

Hal ini sesuai dengan hasil yang diungkapkan oleh Ulfah dan Lucarda (2007), yakni tanaman *Cinnamomum burmannii* Blume yang tumbuh di daerah pegunungan memiliki kandungan minyak atsiri yang lebih rendah dibandingkan tanaman yang tumbuh di daerah dataran rendah dengan curah hujan sedikit. Tanaman yang memiliki lokasi tumbuh di daerah kekurangan air akan menghasilkan produk minyak atsiri yang lebih tinggi dibandingkan yang ditanam di lokasi dengan tingkat air yang berke-

cukupan. Curah hujan pada dataran yang lebih rendah menyebabkan enzim yang berperan terhadap sintesis senyawa minyak atsiri lebih aktif, sehingga rendemen yang dihasilkan lebih besar.<sup>20,21</sup>

Kandungan minyak kayumanis yang berasal dari batang, kulit batang, dahan, kulit dahan, ranting, kulit ranting dan daun, baik secara kuantitas maupun komposisinya akan sangat bervariasi. Beberapa faktor yang berpengaruh antara lain perbedaan masa tanam yang berlaku untuk dahan dan daun, serta perbedaan pengambilan bagian (kulit batang dan xilem) untuk dahan dan ranting.<sup>6,11</sup> Hasil penelitian menunjukkan daun memiliki nilai rendemen minyak kayumanis yang lebih tinggi dibandingkan kulit batang ataupun ranting. Hasil yang diperoleh ini tidak sebanding penelitian terdahulu yang mengungkapkan bahwa pada umumnya rendemen minyak atsiri pada daun basah adalah sebesar 0,2-0,38% dan kulit batang basah 1,2-4,9%.<sup>22</sup> Daun merupakan bagian tanaman dengan jaringan penyusun yang lebih sederhana dibandingkan ranting dan kulit batang sehingga lebih mudah proses isolasinya. Sel minyak dan mucilago pada daun terletak dibawah lapisan epidermis diantara seluruh jaringan palisade dan parenkim berkarang.<sup>22,23</sup> Sementara itu, ranting dan kulit batang cenderung lebih kecil produk minyak atsirinya karena anatomi jaringannya berbeda dengan daun, salah satunya memiliki dinding sel sebagai jaringan penyusunnya. Hal ini mengindikasikan bahwa produksi minyak *Cinnamomum burmannii* Blume akan lebih

efisien apabila menggunakan daun sebagai bahan baku.

Nilai rendemen minyak atsiri ranting *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto lebih rendah dibandingkan Tawangmangu, sedangkan nilai rendemen untuk minyak atsiri daun dan kulit batang lebih tinggi. Salah satu faktor yang berpengaruh adalah perbedaan anatomi ranting dari kedua sampel yang digunakan. Ranting dan dahan *Cinnamomum burmannii* Blume secara anatomi terdiri atas kulit batang dan xilem, sebaliknya kulit batang hanya memiliki jaringan periderm, korteks dan floem. Kepadatan sel minyak pada tanaman yang berasal dari family Lauraceae, salah satunya *Cinnamomum burmannii* Blume lebih besar pada jaringan kulit batang dibandingkan xilem.<sup>11,24,25</sup> Ranting *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto memiliki jaringan kayu yang lebih tebal dibandingkan Tawangmangu, sehingga sampel ranting tersebut diduga memiliki jaringan xilem yang lebih dominan daripada jaringan periderm, korteks dan floem yang mengandung banyak sel minyak. Oleh sebab itu, rendemen minyak yang dihasilkan oleh sampel ranting yang berasal dari Purwokerto lebih kecil dibandingkan sampel ranting dari Tawangmangu. Variasi struktur kulit, ranting dan dahan serta efek iklim selama pertumbuhan memiliki kontribusi terhadap komposisi dan kuantitas minyak kayumanis.<sup>11</sup> Akan tetapi, fenomena ini perlu dilakukan studi lebih lanjut.

Faktor lain yang juga berpengaruh adalah perbedaan jenis komposisi senyawa dalam minyak ranting *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto dan Tawangmangu. Penelitian Deng et al (2014), memberikan hasil bahwa komponen utama yang menyusun minyak kayumanis yang berasal dari ranting adalah trans-sinamaldehyd memiliki kelarutan dalam air yang tinggi.<sup>6</sup> Penelitian ini metode destilasi yang digunakan adalah hidrodestilasi yang menggunakan air sebagai media pelarut

minyak atsiri. Minyak ranting *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto diduga lebih banyak mengandung senyawa yang memiliki kelarutan tinggi dalam air daripada minyak ranting Tawangmangu. Keadaan tersebut dapat menyebabkan komponen minyak atsiri dari ranting *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto tidak teruapkan secara sempurna dan masih banyak yang terlarut dalam air sehingga menurunkan nilai rendemennya.

Indeks bias minyak atsiri berhubungan erat dengan komponen penyusun minyak atsiri yang dihasilkan. Nilai indeks bias pada minyak akan semakin meningkat jika minyak tersebut memiliki rantai karbon panjang dan terdapat sejumlah ikatan rangkap.<sup>26</sup> Pada minyak *Cinnamomum burmannii* Blume, nilai ini sangat dipengaruhi oleh kandungan senyawa sinamaldehyd dan terpenoid karena tergolong senyawa yang bersifat jenuh dan merupakan komponen terbesar dalam minyak *Cinnamomum burmannii* Blume. Perbandingan data indeks bias untuk masing-masing sampel minyak atsiri, yaitu daun, ranting dan kulit batang disajikan pada Tabel 1.

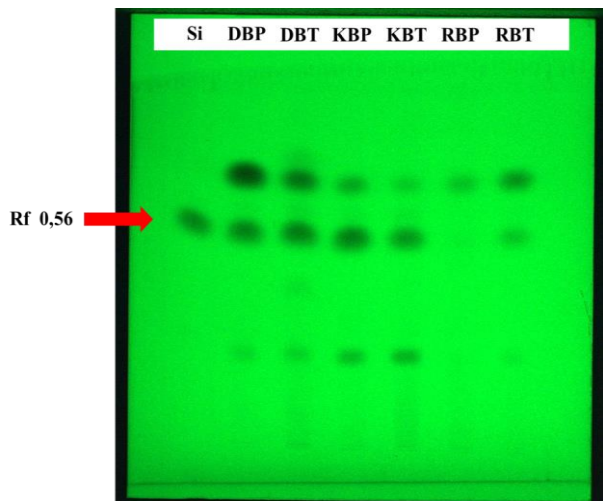
Minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto memiliki nilai indeks bias yang lebih tinggi untuk masing-masing jenis sampel. Hal ini menunjukkan bahwa minyak atsiri yang berasal dari Purwokerto memiliki kandungan senyawa jenuh lebih tinggi dibandingkan Tawangmangu. Akan tetapi, dilihat dari hasil nilai indeks bias minyak atsiri, terdapat beberapa sampel yang belum dapat memenuhi standar minyak *Cinnamomum burmannii* Blume yang dipersyaratkan oleh SNI (Tabel 2).<sup>14</sup> Fenomena tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan metode destilasi, lokasi tumbuh sampel ataupun kemurniaan minyak atsiri. Oleh karena itu, masih perlu dilakukan permunian lebih lanjut pada sampel minyak atsiri yang telah dihasilkan pada penelitian ini.

Tabel 2 Syarat mutu minyak kayumanis berdasarkan SNI

No	Parameter	Satuan	Persyaratan
1.	Keadaan		
	a. Warna	-	Kuning muda – coklat muda
	b. Bau	-	Khas kayumanis
2.	Bobot jenis 20 °C	-	1,008 – 1,030
3.	Indeks bias	-	1,559 – 1,595
4.	Putaran optik	-	(-5°) s/d (0°)
5.	Kelarutan dalam etanol	-	1:3 larut dan jernih
6.	Kadar sinamaldehyd	%	Min. 50

### Profiling minyak atsiri dan penentuan kadar sinamaldehyd menggunakan TLC-Densitometer

Profiling dengan TLC bertujuan untuk mengetahui komponen penyusun minyak atsiri pada masing-masing sampel. Gambar 1 merupakan profiling dari sampel minyak *Cinnamomum burmannii* Blume simplisia basah daun, kulit batang dan ranting dari Purwokerto dan Tawangmangu.



Gambar 1 Profil TLC minyak *Cinnamomum burmannii* Blume dari Tawangmangu dan Purwokerto pada UV 254 nm

Keterangan gambar:

- Si : Standar sinamaldehyd
- DBP : Daun basah Purwokerto
- DBT : Daun basah Tawangmangu
- KBP : Kulit batang basah Purwokerto
- KBT : Kulit batang basah Tawangmangu
- RBP : Ranting basah Purwokerto
- RBT : Ranting basah Tawangmangu

Profiling minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume dilakukan dengan metode TLC pada panjang gelombang 254 nm dengan standar yang dipergunakan adalah Sinamaldehyd (Gambar 1). Profil TLC komponen penyusun minyak atsiri simplisia basah kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume memiliki komposisi susunan senyawa yang lebih banyak dibandingkan daun dan ranting. Masing-masing sampel minyak atsiri simplisia basah *Cinnamomum burmannii* Blume, baik yang berasal dari Purwokerto ataupun Tawangmangu seluruhnya mengandung senyawa sinamaldehyd. Akan tetapi, dalam profil tersebut tergambar bahwa kuantitas atau kadar sinamaldehyd pada masing-masing minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume berbeda. Hal ini ditunjukkan oleh perbedaan intensitas noda dengan nilai Rf yang sama dengan standar sinamaldehyd, yaitu dengan nilai Rf 0,56. Nilai Rf yang didapat ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Wu, et.al. (2014) bahwa secara berurutan nilai Rf untuk asam sinamat 0,15; sinamat alkohol 0,28; kumarin 0,39; 2-metoksi sinamaldehyd 0,51 dan sinamaldehyd 0,56.<sup>27</sup>

Tabel 1 menampilkan rata-rata kadar sinamaldehyd dalam minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume pada masing-masing simplisia daun, ranting dan kulit batang, baik yang berasal dari Tawangmangu ataupun Purwokerto.

Data tersebut menunjukkan bahwa rata-rata kadar sinamaldehyd tertinggi pada

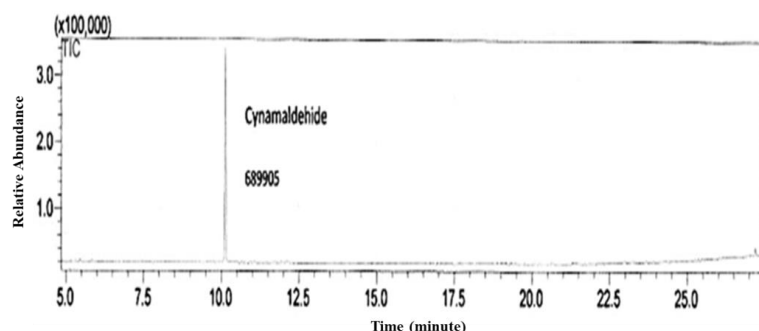
minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume, baik yang berasal dari Purwokerto ataupun Tawangmangu terdapat pada kulit batang. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu, bahwa sinamaldehyd tertinggi terdapat pada minyak atsiri kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume.<sup>6,7,11</sup> Sinamaldehyd merupakan senyawa yang banyak terdapat pada kulit batang karena memiliki fungsi sebagai senyawa pendukung pertumbuhan lignin atau zat kayu.

Daun memiliki kandungan sinamaldehyd tertinggi kedua setelah kulit batang dari Purwokerto sehingga kedua sampel tersebut dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan *Gas Chromatography*, baik secara kualitatif ataupun kuantitatif. Data tersebut sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan berhasil mengidentifikasi komponen utama dalam minyak atsiri daun *Cinnamomum burmannii* Blume adalah sinamaldehyd, hal ini juga berlaku pada minyak atsiri kulit batang. Sedangkan, pada minyak atsiri kulit ranting komponen penyusun utamanya adalah trans-sinamaldehyd sebesar 80 % dan senyawa sinamaldehydnya hanya sebesar 0,9 %.<sup>28</sup>

### **Profiling minyak atsiri dan penentuan kadar sinamaldehyd dari daun dan kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume menggunakan GC**

*Profiling* dilanjutkan dengan menggunakan GC yang memiliki sensitifitas lebih tinggi untuk sampel volatil seperti minyak atsiri. Oleh karena itu, metode tersebut dipilih untuk menentukan komponen penyusun serta kadar sinamaldehyd kedua sampel terpilih, yaitu minyak atsiri kulit batang dan daun yang berasal dari Purwokerto.

Profil GC diperoleh dengan membandingkan puncak-puncak yang muncul pada kromatogram standar sinamaldehyd dan sampel. Pada kromatogram standar (Gambar 2) dapat dilihat bahwa puncak sinamaldehyd muncul pada menit ke-10.

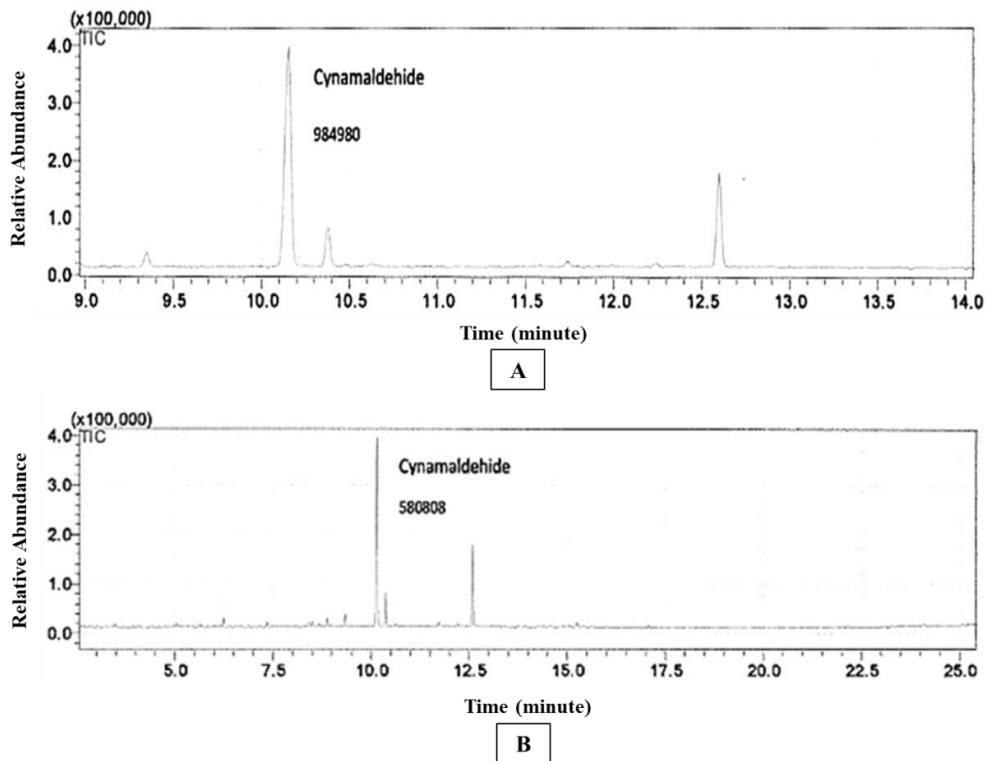


**Gambar 2 Profil GC standar sinamaldehyd**

Gambar 3 menunjukkan menunjukkan perbandingan puncak yang muncul pada kromatogram sampel minyak atsiri kulit batang dan daun. Minyak atsiri simplisia basah kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto tersusun atas beberapa komponen senyawa, salah satu yang tertinggi adalah sinamaldehyd (waktu retensi 10,15) serta terdapat tiga senyawa lain yang menonjol, yaitu dengan waktu retensi 12,60; 10,40 dan 9,35 menit.

Minyak atsiri simplisia basah daun juga mengandung senyawa sinamaldehyd (waktu retensi 10,05) sebagai komponen penyusun utamanya, kemudian disusul oleh dua senyawa lain yang menonjol, yaitu pada waktu retensi 12,05 dan 10,10. Berdasarkan kedua kromatogram tersebut, dapat disimpulkan bahwa komponen senyawa penyusun minyak atsiri simplisia basah kulit batang dan daun memiliki kemiripan satu dengan lain, yakni keduanya mengandung senyawa sinamaldehyd. Perbedaan antara kedua kromatogram tersebut terletak pada nilai intensitas puncak dan luas area, baik untuk sinamaldehyd ataupun komponen senyawa penyusun lainnya.

Luas area sinamaldehyd pada minyak atsiri simplisia basah kulit batang lebih besar dibandingkan daun, yaitu  $\pm 2$  kali lipatnya. Hal ini mendukung data sebelumnya, yaitu hasil penentuan kadar sinamaldehyd dengan metode *TLC-densitometer*.



**Gambar 3** Perbandingan profil GC sampel minyak atsiri (A) kulit batang dan (B) daun *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto

Tabel 3 menunjukkan bahwa kadar sinamaldehyd pada minyak atsiri simplisia basah kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume lebih tinggi dibandingkan daun. Kadar sinamaldehyd dalam simplisia basah kulit batang yang berasal dari Purwokerto masih lebih rendah dibandingkan dengan hasil penelitian yang telah ada, yaitu 69,3%. Hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti metode destilasi yang dipergunakan dan lokasi tumbuh tanaman. Menurut Yulianto, dkk (2012), metode destilasi juga dapat berpengaruh pada komposisi minyak atsiri sebab proses ekstraksi minyak atsiri dengan destilasi melibatkan peningkatan suhu. Metode destilasi air mengalami peningkatan suhu yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan destilasi uap-air sehingga reaksi dekomposisi minyak sangat mungkin terjadi. Selain itu, pada destilasi air, minyak atsiri akan terbawa oleh media pembawa (air), kemudian akan menguap bersama setelah proses pemanasan. Proses tersebut yang menyebabkan beberapa kandungan minyak

atsiri masih terlarut dalam air, sehingga rendemen yang dihasilkan tidak maksimal.<sup>27,28</sup>

**Tabel 3** Perbandingan kadar sinamaldehyd secara GC

No	Sampel	Volume (mL)	Kadar (%)
1	Kulit batang	25	54,973
2	Daun	25	30,725

Perbandingan nilai kadar sinamaldehyd pada kulit batang dan daun adalah 2 : 1. Informasi tersebut dapat menjadi dasar ilmiah mengenai konversi bahan baku penghasil sinamaldehyd selain kulit batang *Cinnamomum burmannii* Blume. Daun merupakan salah satu alternatif bahan substitusi kulit batang, karena rendemen minyak atsiri yang dihasilkan oleh daun tinggi dibandingkan kulit batang (Gambar 1). Akan tetapi, apabila daun digunakan sebagai sumber sinamaldehyd maka perlu dilakukan penyetaraan kebutuhan simplisia daun terhadap kadar sinamaldehyd yang dihasilkan oleh daun.

## KESIMPULAN

Karakter minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume ditentukan berdasarkan nilai rendemen dan indeks bias ketiga jenis minyak atsiri, yaitu yang berasal dari kulit batang, ranting dan daun. Nilai rendemen minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume tertinggi terdapat pada bagian daun, sedangkan untuk nilai indeks bias, agar dapat memenuhi persyaratan SNI diperlukan proses permunian. Berdasarkan profil minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume dari daun, ranting, kulit batang dengan metode TLC-densitometer dan GC semuanya menunjukkan keberadaan sinamaldehyd sebagai senyawa penyusun utama. Kadar sinamaldehyd pada minyak atsiri *Cinnamomum burmannii* Blume tertinggi terdapat dalam kulit batang, diikuti oleh daun dan ranting. Sampel *Cinnamomum burmannii* Blume yang berasal dari Purwokerto memiliki kandungan sinamaldehyd yang lebih tinggi. Analisis lanjut menggunakan GC pada minyak atsiri simplisia basah kulit batang dan daun *Cinnamomum burmannii* Blume asal Purwokerto menunjukkan bahwa kadar sinamaldehyd pada daun adalah setengah kali dari kulit batang, sehingga berpotensi sebagai alternatif substitusi sumber sinamaldehyd.

## SARAN

Daun *Cinnamomum burmannii* Blume diharapkan dapat digunakan sebagai alternatif bahan baku penghasil *Cinnamomum oil* menggantikan kulit batang. Berdasarkan hasil penelitian ini, daun *Cinnamomum burmannii* Blume dinilai cukup efisien dan efektif sebagai sumber sinamaldehyd, salah satu senyawa penting dalam *Cinnamomum oil*. Selain itu, perlu dilakukan pula penentuan kadar eugenol dalam minyak atsiri yang dihasilkan agar dapat diketahui secara pasti kualitas dari *Cinnamomum oil* tersebut. Hal ini sesuai dengan acuan standar dari *the Essential Oil Association of USA* terkait kualitas minyak kayumanis.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami ucapkan kepada Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan selaku penyandang dana utama penelitian ini melalui program Risbinkes 2016 dan pembimbing atas bantuan dan kerjasamanya selama penelitian ini berlangsung. PT. Tri Rahardja, Karangpandan yang telah memberikan kemudahan dalam proses pengujian sampel. Endang Brotojoyo, A.Md, Kumiati, S.Si, Zulaikah Tri Hastuti, A.Md dan Nunik Dina Merdekwati, staf Laboratorium Terpadu dan Pasca Panen B2P2TOOT Tawangmangu yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian kegiatan penelitian ini.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Ingrid M, Djojosebroto H. Destilasi uap minyak atsiri dari kulit dan daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*). Jurnal Universitas Katholik Parahyangan. 2008;1:1–16.
2. Izyani FA, Susanti D, Taher M. Antimicrobial activity and synergic effect of *Cinnamomum burmannii*'s essential oil & its isolated compound (cinnamaldehyde). In: International Conference on Chemical, Agricultural and Medical Sciences. Kuala Lumpur: International Institute of Chemical, Biological, and Environmental Engineering; 2013. p. 26–9.
3. Abdelwahab SI, Mariod AA, Taha MME, Zaman FQ, Abdelmageed AHA, Khamis S, et al. Chemical composition and antioxidant properties of the essential oil of *Cinnamomum altissimum* Kosterm. (Lauraceae). Arabian Journal of Chemistry. King Saud University; 2014.
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Manfaat yang berguna dari kayu manis. Naturakos. 2009;4(11):10–1.
5. Menggala SR, Damme P V. Improving Indonesian Cinnamon (*C. burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) value chains for greater farmers incomes. In: IOP Conference Series : Earth and

- Environmental Science [Internet]. Surakarta: IOP Publishing; 2018. p. 1–5. Available from: <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/129/1/012026>
6. Deng X, Liao Q, Xu X, Yao M, Zhou Y, Lin M, et al. Analysis of essential oils from cassia bark and cassia twig samples by GC-MS combined with multivariate data analysis. *Food Analytical Methods*. 2014;7(9):1840–7.
  7. Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A multifaceted medicinal plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:1–12.
  8. Al-Dhubiab BE. Pharmaceutical applications and phytochemical profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacognosy Reviews*. 2012;6(12):125–31.
  9. Haddi K, Oliveira E, Faroni LR. Cinnamon Oil. In: Nollet LML, Rathore HS, editors. *Green pesticides handbook : Essential oils for pest control*. CRC Press; 2017. p. 117–50.
  10. Paranagama P, Wimalasena S, Jayatilake G, Jayawardena A, Senanayake U, Mubarak A. A comparison of essential oil constituents of bark, leaf, root and fruit of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blum) grown in Sri Lanka. *Journal of National Science Foundation Sri Lanka*. 2002;29(3&4):147–53.
  11. Geng S, Cui Z, Huang X, Chen Y, Xu D, Xiong P. Variations in essential oil yield and composition during *Cinnamomum cassia* bark growth. *Industrial Crops and Products*. 2011;33:248–52.
  12. Khasanah LU, Anandhito BK, Uyun Q, Utami R, Manuhara GJ. Optimasi proses ekstraksi dan karakterisasi oleoresin daun kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dua tahap. *Indonesian Journal of Essential Oil*. 2017;2(1):20–8.
  13. Lin L-T, Wu S-J, Lin C-C. The anticancer properties and apoptosis-inducing mechanisms of cinnamaldehyde and the herbal prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang (Huáng Lián Jiě Dú Tang) in human hepatoma cells. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. Elsevier Masson SAS; 2013;3(4):227–33.
  14. Standar Nasional Indonesia. SNI 06-3734-2006, ICS 71.100.60. Jakarta;
  15. Widiyanto A, Siarudin M. Karakteristik daun dan rendemen minyak atsiri lima jenis tumbuhan kayu putih. *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 2013;31(4):235–41.
  16. Singh P, Bajpai M, Prakash O, Tiwari R, Mathur S, Singh RM, et al. High performance thin layer chromatographic method for the determination of cinnamaldehyde in *Cinnamomum zeylanicum* Bark powder. *Journal of Natural Remedies*. 2008;8(2):179–82.
  17. Salleh WMNH, Ahmad F, Yen KH, Zulkifli RM. Essential oil compositions of Malaysian Lauraceae: A mini review. *Pharmaceutical Sciences [Internet]*. 2016;22(1):60–7. Available from: [http://journals.tbzmed.ac.ir/PHARM/Abstract/PHARM\\_3323\\_20150728171657](http://journals.tbzmed.ac.ir/PHARM/Abstract/PHARM_3323_20150728171657)
  18. Wulandari YW, Mustofa A. Pengaruh perlakuan penggilingan terhadap rendemen atsiri daun jeruk purut (*Citrus hystrix* DC) dengan metode destilasi air. *JOGLO*. 2017;29(1):1–9.
  19. Salgueiro L, Martins AP, Correia H. Raw materials: the importance of quality and safety. A review. *Flavour and Fragrance Journal*. 2010;25:253–71.
  20. Gopu C, Aher S, Mehta H, Paradkar A, Mahadik K. Simultaneous determination of cinnamaldehyde, eugenol and piperine by HPTLC densitometric method. *Phytochemical Analysis*. 2008;19(2):116–21.
  21. Ulfah D, Karsa LA. Pengaruh tempat tumbuh dan lama penyulingan terhadap rendemen minyak atsiri rambu atap (*Baeckea frutescens* L) dengan penyulingan metode perebusan. *Jurnal Hutan Tropis Borneo*. 2007;08(21):84–



- 8.
22. Ravindran P, Nirmal-Babu K, Shylaja M. Cinnamon and cassia: The genus *Cinnamomum*. Taylor & Francis e-Library; 2005. 60-71 p.
23. Gonçalves R de A, Pinheiro AB, de Oliveira MA, do Nascimento RT, Rosalem PF, Garcia VL, et al. Anatomical characters and chemical profile of leaves of three species in Lauraceae family. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2018;28:1–8.
24. Geng S, Cui Z, Shu B, Zhao S, Yu X, Geng S, et al. Histochemistry and cell wall specialization of oil cells related to the essential oil accumulation in the bark of *Cinnamomum cassia* Presl. (Lauraceae). *Plant Production Science*. 2012;15(1):1–9.
25. Rehman R, Hanif MA, Mushtaq Z, Mochona B, Qi X. Biosynthetic factories of essential oils: The aromatic plants. *Natural Product Chemistry & Research*. 2016;4(4):1–11.
26. Nugraheni KS, Khasanah LU, Utami R, Anandito BK. Pengaruh perlakuan pendahuluan dan variasi metode destilasi terhadap karakteristik mutu minyak atsiri daun kayumanis (*C. burmannii*). *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*. 2016;9(2):51–64.
27. Wu X, He J, Xu H, Bi K, Li Q. Quality assessment of cinnamomi ramulus by the simultaneous analysis of multiple active components using High Performance Thin Layer Chromatography and High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Separation Science*. 2014;37(18):2490–8.
28. Yulianto FT, Khasanah LU, Anandito RBK. Pengaruh ukuran bahan dan metode destilasi (destilasi air dan destilasi uap-air) terhadap kualitas minyak atsiri kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*). *Jurnal Teknosains Pangan*. 2012;1(1):12–23.

## Analisis Pelayanan Kefarmasian Berdasarkan Indikator Pelayanan Pasien WHO pada Puskesmas Kecamatan yang Belum dan Sudah Terakreditasi di Kota Depok

### Analysis of Pharmaceutical Care Based on WHO Patient Care at Sub District of Community Health Centers Not Accredited and Accredited in Depok City

*Makhdalena\**, Mahdi Jufri, Retnosari Andrajati

*Program Studi S2 Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia  
E-mail: adakahut@gmail.com*

Diterima: 14 Maret 2018

Direvisi: 26 Juli 2018

Disetujui: 18 Agustus 2018

#### Abstrak

Pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO di berbagai negara berkembang, termasuk Indonesia, belum memenuhi persyaratan. Akreditasi puskesmas diharapkan dapat meningkatkan pelayanan kefarmasian yang berdampak terhadap penggunaan obat rasional. Tujuan penelitian adalah menganalisis pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO pada semua puskesmas kecamatan (9 puskesmas belum terakreditasi dan 2 puskesmas sudah terakreditasi) di Kota Depok. Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang dan dilakukan pada bulan Desember 2016-Februari 2017. Sampel penelitian adalah pasien dewasa dari poli umum dan pasien pendamping dari poli manajemen terpadu balita sakit yang memenuhi kriteria inklusi, serta semua lembar resep obat yang dibawanya. Responden berjumlah 30 orang dan 30 resep setiap puskesmas kecamatan. Pengumpulan data dilakukan melalui wawancara dan observasi responden serta analisis lembar resepnya. Analisis data menggunakan uji Mann-whitney dan Chi-square. Hasil puskesmas kecamatan belum terakreditasi yang memenuhi rekomendasi WHO untuk waktu penyiapan dan penyerahan obat (>3 menit) sebesar 77,8% dan yang sudah terakreditasi 100%. Semua puskesmas kecamatan di Kota Depok tidak ada yang memenuhi rekomendasi WHO untuk kesesuaian penyerahan obat, pelabelan obat cukup dan pasien dengan pengetahuan obat yang benar (=100%). Waktu penyiapan dan penyerahan obat pada puskesmas kecamatan sudah terakreditasi lebih lama secara bermakna dari yang belum terakreditasi ( $p < 0,05$ ). Kesesuaian penyerahan obat, pelabelan obat cukup, dan pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar antara puskesmas kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Kesimpulan menunjukkan pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO pada puskesmas kecamatan yang terakreditasi secara umum tidak berbeda dengan yang belum terakreditasi.

**Kata kunci:** Akreditasi; Indikator pelayanan pasien WHO; Pelayanan kefarmasian; Puskesmas

#### Abstract

Pharmaceutical care based on WHO patient care indicators in various developing countries, including Indonesia, have not met the requirements. Puskesmas accreditation is expected to improve pharmaceutical care that has an impact on rational drug use. The purpose of the study was to analyze pharmacy care based on WHO patient care indicators in all sub-district health centers (9 health centers not yet accredited and 2 health centers already accredited) in Depok City. This study used a cross-sectional design and was carried out in December 2016-February 2017. The sample was adult patients from general poly and accompanying patients from integrated management of sick toddlers who met the inclusion criteria, as well as all prescription drugs taken. There were 30 respondents and 30 prescriptions for each sub-district health center. Data collection was done through interviews and observation of respondents and analysis of the recipe sheets. Data analysis used Mann-Whitney and Chi-square tests. The results show that the sub-district health centers have not been accredited which meets WHO recommendations for preparation time and delivery of drugs (> 3 minutes) of 77.8% and those who are 100% accredited. None of the sub-district health centers in Depok City meet WHO recommendations for the suitability of drug delivery, adequate drug labeling and patients with correct drug knowledge (= 100%). The time of preparation and delivery of drugs at the subdistrict health centers has been accredited significantly longer than those not yet accredited ( $p < 0.05$ ). The suitability of drug delivery, drug labeling is sufficient, and the patient's knowledge of correct drug use between puskesmas that have not been and have been accredited is not significantly different ( $p > 0.05$ ). The conclusions show pharmaceutical care based on WHO patient service indicators at sub-district health centers that are not different from those that have not been accredited

**Keyword:** Accreditation; WHO patient care indicator; Pharmaceutical care; Community health center

## PENDAHULUAN

Pelayanan kefarmasian yang merupakan bagian dari pelayanan kesehatan bertujuan untuk meningkatkan penggunaan obat yang rasional, keamanan penggunaan obat, efisiensi biaya obat dan meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>1</sup> Penggunaan obat yang tidak rasional menyebabkan biaya kesehatan lebih tinggi dan kerugian pasien yang signifikan, yaitu kondisi pasien yang buruk dan kemungkinan terjadi reaksi obat yang tidak dikehendaki.<sup>2</sup>

Pelayanan kefarmasian adalah suatu tanggung jawab profesi apoteker dalam mengoptimalkan terapi dengan cara mencegah dan memecahkan masalah terkait obat. Pelayanan kefarmasian berperan meningkatkan penggunaan obat rasional yang akan menentukan keberhasilan pengobatan.<sup>3</sup>

Pelayanan kefarmasian yang tidak rasional masih menjadi permasalahan di berbagai negara berkembang karena mengantarkan pada penggunaan obat yang tidak rasional.<sup>4</sup> WHO telah menyusun tiga indikator utama penggunaan obat rasional, yaitu indikator peresepan, indikator pelayanan pasien dan indikator fasilitas untuk identifikasi masalah, monitoring, evaluasi, dan intervensi peningkatan penggunaan obat rasional pada pelayanan kesehatan.<sup>5</sup>

Penelitian tentang pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO telah dilakukan, antara lain di Bule Hora Hospital, Ethiopia Selatan, pada empat sarana kesehatan di Ethiopia Barat Daya, pada lima sarana kesehatan dasar di Malaysia, dan pada tiga rumah sakit di India.<sup>6,7,8,9</sup> Hasil penelitian tersebut menunjukkan pelayanan farmasi belum sesuai rekomendasi WHO. Demikian pula penelitian di Indonesia tentang pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO di Kota Depok dan perbandingan antara puskesmas kecamatan di Kota Depok dan puskesmas kecamatan di Kota Jakarta Selatan menunjukkan pelayanan kefarmasian belum sesuai dengan rekomendasi WHO.<sup>10,11</sup>

Pemerintah bertanggung jawab menyelenggarakan penggunaan obat rasional, diantaranya meningkatkan mutu pelayanan kefarmasian melalui akreditasi puskesmas.<sup>12,13</sup> Dua dari sebelas puskesmas kecamatan di Kota Depok telah terakreditasi Kemenkes RI pada tahun 2016.<sup>14</sup> Perbedaan status akreditasi puskesmas kecamatan memungkinkan terjadinya perbedaan pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO. Hasil penelusuran literatur, belum pernah dilakukan analisis apakah akreditasi puskesmas akan berdampak dalam perbaikan pelayanan kefarmasian yang dapat dinilai dengan indikator pelayanan pasien WHO ?. Tujuan penelitian ini untuk menilai dampak akreditasi puskesmas kecamatan terhadap pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO di Kota Depok. Indikator pelayanan pasien bagian dari indikator utama penggunaan obat rasional WHO yang dijadikan acuan Kemenkes RI dalam pelaksanaan penggunaan obat rasional.<sup>2</sup> Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk perbaikan pelayanan kefarmasian agar sesuai standar WHO.

## METODE

Penelitian menggunakan rancangan potong lintang (*cross sectional*) di 11 Puskesmas Kecamatan di Kota Depok sejak bulan Desember 2016-Februari 2017. Pemilihan puskesmas kecamatan dilakukan secara total populasi. Sampel penelitian untuk observasi lama pelayanan obat dan wawancara sebesar 25 pasien poli umum dan 5 pendamping pasien poli Manajemen Terpadu Balita Sakit (MTBS) yang berusia 18-60 tahun setiap puskesmas, sehingga total 330 orang. Sampel untuk observasi resep obat yang dibawa pasien total 330 lembar, berasal dari 25 resep obat non racikan dari poli umum dan 5 resep obat racikan dari poli MTBS per puskesmas.<sup>5</sup>

Pengumpulan data dilakukan melalui observasi dan wawancara responden, serta analisis resep obat yang diterima. Adapun parameter yang dinilai meliputi

- Rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat (menit). Waktu penyiapan dan penyerahan obat adalah waktu sejak pasien menyerahkan resep obat pada petugas farmasi, penyiapan obat, sampai penyerahan obat pada pasien. Rerata waktu dihitung berdasarkan pembagian waktu total penyiapan dan penyerahan obat untuk sejumlah pasien dengan jumlah pasien yang diteliti.
- Kesesuaian penyerahan obat (%). Kesesuaian penyerahan obat adalah kesesuaian antara obat yang diresepkan dengan obat yang diserahkan pada pasien. Persentase dihitung berdasarkan pembagian sejumlah obat yang sesuai yang diserahkan pada pasien di sarana kesehatan dengan jumlah total obat yang diresepkan, dikalikan 100.
- Pelabelan obat cukup (%). Pelabelan obat cukup adalah informasi mengenai obat yang terdapat pada wadah atau bungkus obat yang berlabel cukup berisi nama pasien serta nama, aturan pakai, dan cara penggunaan obat. Persentase dihitung berdasarkan pembagian sejumlah bungkus obat yang berlabel cukup dengan jumlah total bungkus obat yang dipersiapkan dan diserahkan, dikalikan 100.
- Pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar (%). Pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar adalah kemampuan pasien dan pendamping pasien untuk mengulang informasi obat yang diterima, mencakup nama, kegunaan, aturan pakai, dan cara penggunaan obat. Persentase dihitung berdasarkan pembagian sejumlah pasien yang menunjukkan pengetahuan obat cukup dengan jumlah total pasien yang diwawancarai, dikalikan 100.

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan 2 variabel skala ordinal dan uji *Chi-Square* untuk menilai perbedaan 2 variabel skala nominal.<sup>16</sup>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO

Rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat berdasarkan rekomendasi WHO adalah lebih dari 3 menit.<sup>16</sup> Hasil menunjukkan puskesmas kecamatan yang belum terakreditasi sesuai rekomendasi WHO sebanyak 77,8% dan puskesmas yang sudah terakreditasi 100%. Semua puskesmas kecamatan di Kota Depok yang sesuai rekomendasi WHO untuk parameter kesesuaian penyerahan obat sebesar 0,0%, pelabelan obat cukup sebesar 0,0% dan pengetahuan tentang penggunaan obat yang benar 0,0% dapat dilihat pada Tabel 1.

### 2. Rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat (menit)

Rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat pada puskesmas yang terakreditasi (9,8 menit) lebih lama daripada puskesmas yang belum terakreditasi (6,7 menit). Analisis bivariat menggunakan uji *Mann Whitney* menunjukkan ada perbedaan bermakna antara puskesmas kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi dengan nilai  $p < 0,05$  ditunjukkan pada tabel 2.

Rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat pada puskesmas kecamatan sudah terakreditasi (9,8 menit) mendekati hasil penelitian sebelumnya pada puskesmas kecamatan di Kota Depok, yaitu 10,9 menit<sup>10</sup>. Hasil pada puskesmas kecamatan belum terakreditasi (6,7 menit) hampir sama dengan penelitian pada Rumah Sakit di Ethiopia Barat sebesar 6,56 menit.<sup>16</sup> Rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat pada tiga Rumah Sakit di India 47,3 detik, dan 1,3 menit pada empat Sarana Kesehatan di Ethiopia Barat Daya.<sup>7,9</sup> Jika dibandingkan dengan penelitian ini, maka rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat pada Puskesmas Kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi di Kota Depok lebih lama.

**Tabel 1. Pelayanan Kefarmasian Berdasarkan Indikator Pelayanan Pasien WHO pada Semua Puskesmas Kecamatan di Kota Depok (Desember 2016-Februari 2017)**

Status Puskesmas Kecamatan	Waktu penyiapan dan penyerahan obat (menit)	Kesesuaian penyerahan obat (%)	Pelabelan obat cukup (%)	Pengetahuan ttg penggunaan obat yang benar (%)
Belum terakreditasi				
1. Bojongsari	2,85	78,38	87,67	47,30
2. Pancoran Mas	5,46	75,53	88,30	51,06
3. Sukmajaya	14,13	83	83	56
4. Cilodong	3,61	95,75	86,17	69,15
5. Tapos	8,65	53,85	82,52	39,42
6. Beji	7,48	95	81	56
7. Cinere	6,9	69,23	79,81	40,38
8. Limo	2,82	81,61	81,61	50,57
9. Sawangan	8,53	94,12	86	59,80
Sesuai rekomendasi WHO	7 (77,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sudah terakreditasi				
1. Cipayung	9,7	91,18	77,45	40,20
2. Cimanggis	9,96	66,30	83,15	56,52
Sesuai rekomendasi WHO	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

**Tabel 2. Hubungan antara Status Puskesmas Kecamatan dan Waktu Penyiapan dan Penyerahan Obat di Kota Depok (Desember 2016-Februari 2017)**

Status Puskesmas Kecamatan	Waktu penyiapan dan penyerahan obat (menit)	Nilai p
Belum Terakreditasi	6,7	<b>0,000</b>
Sudah Terakreditasi	9,8	

**Tabel 3. Hubungan antara status Puskesmas Kecamatan dan Kesesuaian Penyerahan Obat di Kota Depok (Desember 2016-Februari 2017).**

Status Puskesmas Kecamatan	Kesesuaian Penyerahan Obat				Total		Nilai P
	Tidak Sesuai (<100%)		Sesuai (100%)		n	%	
	n	%	n	%			
Belum Terakreditasi	167	19,4	692	80,6	859	100	0,785
Sudah Terakreditasi	40	20,6	154	79,4	194	100	

Keterangan: n = Jumlah sampel; signifikan jika nilai p<0,05.

Berdasarkan observasi peneliti, rerata waktu penyiapan dan penyerahan obat lebih lama disebabkan jumlah pasien berlebih pada puskesmas kecamatan yang terakreditasi (Puskesmas Kecamatan Cipayung), tidak diimbangi dengan jumlah tenaga kefarmasian yang memadai.

Kekurangan tenaga kefarmasian di puskesmas berpengaruh pada kecepatan pelayanan resep.<sup>17</sup> Menurut standar pelayanan kefarmasian seorang apoteker dapat melayani 50 pasien rawat jalan.<sup>3</sup> Puskesmas kecamatan yang sudah terakreditasi melaksanakan penyerahan obat disertai

informasi sesuai standar prosedur operasional Puskesmas sehingga waktu pelayanan obat lebih lama.<sup>5</sup>

### 3. Kesesuaian penyerahan obat (%)

Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara puskesmas kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi dalam kesesuaian penyerahan obat ( $p > 0,05$ ). Hasil tersebut ditunjukkan pada Tabel 3

Penelitian terdahulu pada empat rumah sakit di Ethiopia Barat, kesesuaian penyerahan obat sebesar 2,2%,<sup>16</sup> dan 46% pada tiga Rumah Sakit di India.<sup>9</sup> Jika dibandingkan dengan penelitian ini, maka rerata persentase kesesuaian penyerahan obat pada Puskesmas Kecamatan yang belum (80,7%) dan sudah terakreditasi (78,7%) di Kota Depok lebih tinggi. Hasil penelitian ini lebih rendah dari penelitian terdahulu pada Puskesmas Kecamatan di Kota Depok sebesar 96,2%,<sup>10</sup> dan pada Rumah Sakit di Ethiopia Selatan sebesar 89,7%.<sup>6</sup>

Ketidaksesuaian penyerahan obat yang tinggi menunjukkan ketersediaan obat di puskesmas masih belum mencukupi kebutuhan obat pasien. Hal ini dapat merugikan pasien, misal kurangnya dosis antibiotik menyebabkan bakteri resisten.<sup>18</sup>

### 4. Pelabelan obat cukup (%)

Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara puskesmas kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi dalam pelabelan obat cukup ( $p > 0,05$ ) ditunjukkan pada Tabel 4.

Penelitian terdahulu pada Puskesmas Kecamatan di Kota Depok, pelabelan obat cukup sebesar 39%, pada empat rumah Sakit di Ethiopia Barat sebesar 28,3%, dan pada empat Sarana Kesehatan di Ethiopia Barat Daya sebesar 70%.<sup>7,10,16</sup> Jika dibandingkan dengan penelitian ini, maka persentase pelabelan obat cukup pada puskesmas kecamatan yang belum (84%) dan sudah terakreditasi (80,3%) di Kota Depok lebih tinggi. Hasil penelitian ini lebih rendah dari

penelitian pada lima sarana kesehatan dasar di Malaysia sebesar 92%.<sup>8</sup>

Persentase pelabelan obat cukup lebih rendah pada puskesmas kecamatan terakreditasi karena kurangnya tenaga kefarmasian dan jumlah resep per hari yang lebih banyak (Puskesmas Kecamatan Cipayung). Hal ini menyebabkan pekerjaan pelabelan obat menjadi tidak adekuat, sehingga label obat kurang lengkap. Hasil menunjukkan persentase pelabelan obat cukup pada Puskesmas Kecamatan Cipayung paling rendah, yaitu 77,45 % (Tabel 1). Rerata jumlah resep per hari pada Puskesmas Cipayung adalah 147 resep, sedangkan tenaga kefarmasian hanya seorang apoteker. Idealnya satu apoteker hanya melayani 50 resep per hari.<sup>3</sup>

### 5. Pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar (%)

Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara puskesmas kecamatan yang belum dan sudah terakreditasi dalam pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar ( $p > 0,05$ ) dapat dilihat pada Tabel 5.

Penelitian terdahulu pada Puskesmas Kecamatan di Kota Depok menunjukkan persentase pasien dengan pengetahuan obat yang benar sebesar 60,40%.<sup>10</sup> Hasil penelitian pada empat rumah sakit di Ethiopia Barat sebesar 82% dan 74,9% pada lima sarana kesehatan dasar di Malaysia.<sup>8,16</sup> Jika dibandingkan penelitian ini, maka persentase pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar pada puskesmas kecamatan yang belum akreditasi (52,2%) dan sudah terakreditasi (48,4%) di Kota Depok lebih rendah. Akan tetapi, lebih tinggi dari penelitian pada tiga rumah sakit di India sebesar 47,76 %, dan penelitian terdahulu di Indonesia sebesar 27%.<sup>9</sup>

Persentase pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar lebih rendah pada puskesmas kecamatan sudah terakreditasi mungkin disebabkan karena pelabelan obat yang kurang lengkap menyebabkan pasien tidak mendapatkan

**Tabel 4. Hubungan antara Status Puskesmas Kecamatan dan Pelabelan Obat Cukup di Kota Depok (Desember 2016-Februari 2017)**

Status Puskesmas kecamatan	Kecukupan Pelabelan obat				Total		Nilai p
	Tidak cukup (<100%)		Cukup (100%)				
	n	%	n	%	n	%	
Belum Terakreditasi	142	16,5	717	83,5	859	100	0,155
Sudah Terakreditasi	41	21,1	153	78,9	194	100	

Keterangan: n = Jumlah sampel; signifikan jika nilai  $p < 0,05$

**Tabel 5. Hubungan antara Status Puskesmas Kecamatan dan Pengetahuan Pasien tentang Penggunaan Obat di Kota Depok (Desember 2016-Februari 2017)**

Status Puskesmas Kecamatan	Pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar				Total		Nilai p
	Tidak cukup (<100%)		Cukup (100%)				
	n	%	n	%	n	%	
Belum Terakreditasi	411	47,8	448	52,2	859	100	0,326
Sudah Terakreditasi	101	52,1	93	47,9	194	100	

informasi obat yang cukup. Hal ini sesuai dengan hasil persentase pelabelan obat cukup pada puskesmas kecamatan sudah terakreditasi lebih rendah dari yang belum terakreditasi. Jumlah pasien yang berlebih di puskesmas sudah terakreditasi (Puskesmas Kecamatan Cipayung). Ramainya pasien yang berdiri didepan loket obat menyebabkan informasi obat yang disampaikan petugas farmasi kepada pasien saat mengambil obat menjadi kurang jelas karena bising. Kondisi ini berkontribusi pada bertambahnya waktu penyerahan obat, tetapi mengurangi kualitas interaksi antara petugas farmasi dengan pasien ketika penyerahan obat. Akibatnya adalah pasien kurang memahami mengenai terapinya.

#### Kelebihan dan kekurangan penelitian

Peneliti tidak mencatat waktu penyiapan dan waktu penyerahan obat disertai pemberian informasi obat secara terpisah. Dengan demikian, peneliti tidak mengetahui secara pasti masing-masing waktu untuk penyiapan dan waktu untuk penyerahan obat disertai pemberian informasi obat.

Pengkajian pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator penggunaan obat rasional WHO merupakan standar yang tinggi dan ukuran sampel tidak memerlukan

adaptasi nasional. Uji lapangan menunjukkan bahwa data yang diperlukan dapat dikumpulkan dari pengamatan langsung di puskesmas. Penelitian berdasarkan indikator ini telah banyak dilakukan di berbagai negara secara konsisten, representatif, dan mudah dipahami.<sup>5</sup>

#### KESIMPULAN

Pelayanan kefarmasian berdasarkan indikator pelayanan pasien WHO pada puskesmas kecamatan yang terakreditasi dan yang belum terakreditasi di Kota Depok secara umum tidak berbeda. Waktu penyiapan dan penyerahan obat pada Puskesmas Kecamatan terakreditasi lebih lama secara bermakna ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan yang belum terakreditasi. Tidak ada perbedaan bermakna dalam kesesuaian penyerahan obat, pelabelan obat cukup dan pengetahuan pasien tentang penggunaan obat yang benar antara puskesmas kecamatan terakreditasi dan yang belum terakreditasi.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Badan Pengembangan dan Pemberdayaan

Sumber Daya Manusia Kesehatan (BPPSDMK) Kemenkes RI yang telah membantu biaya penelitian ini. Penulis mengucapkan terimakasih kepada Prof. Dr. Ratu Ayu Dewi Sartika, Apt., M.Sc, dan Prof. Dr. Sudibyso Supardi, Apt., M. Kes., yang telah mengarahkan dan memberikan saran dalam penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Kepala Dinas Kesehatan Kota Depok yang telah memberikan izin lokasi penelitian dan pegawai seluruh puskesmas kecamatan di Kota Depok yang telah membantu pengumpulan data penelitian.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 189/Menkes/SK/III/2006 Tentang Kebijakan Obat Nasional
2. Direktur Jenderal Bina Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Modul Penggunaan Obat Rasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2011.
3. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas.
4. Enato EF, Chima IE. Evaluation of drug utilization patterns and patient care practices. *West African Journal of Pharmacy*. 2011;22(1):36-41.
5. World Health Organization, Action Programme on Essential Drugs. How to investigate drug use in Health Facilities: selected drug use indicators. Geneva: World Health Organization; 1993.
6. Mariam AH, Raghavendra Y, Bobasa EM. Evaluating rational drug use with the help of World Health Organization's core indicators in Bule Hora Hospital, Southern Ethiopia. *Gaziantep Medical Journal*. 2015;21(2):108-13.
7. Angamo MT, Wabe NT, Raju NJ. Assessment of patterns of drug use by using World Health Organization's prescribing, patient care and health facility indicators in selected health facilities in Southwest Ethiopia. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011 Sep 1;1(7):62-6.
8. Saleh K, Ibrahim MI. How rational are drugs used in Malaysian primary health care sector. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;4(1):1-12.
9. Chetia D, Nada N, Rudrapal M. Study on the use of medicines in some selected Health Care Facilities of Arunachal Pradesh. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2011; 4(3): 80-81.
10. Veronika M. Analisis Pelayanan Pasien Sebagai Salah Satu Indikator Penggunaan Obat Rasional di Seluruh Puskesmas Kecamatan Kota Depok. Depok: Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, 2011.
11. Kardela W, Andrajati R, Supardi S. Perbandingan Penggunaan Obat Rasional Berdasarkan Indikator WHO di Puskesmas Kecamatan Antara Kota Depok dan Jakarta Selatan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2014; 4(2):91-102.
12. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
13. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 46 Tahun 2015 tentang Akreditasi Puskesmas, Klinik Pratama, Tempat Praktik Mandiri Dokter, dan Tempat Praktik Mandiri Dokter Gigi.
14. Dinas Kesehatan Kota Depok. Profil Kesehatan Kota Depok. <http://www.dinkes.depok.go.id>, diakses Desember 2016; 2016.
15. Hastono, Priyo P. Analisis data pada bidang kesehatan. Jakarta: Raja Grafindo Persada; 2016.
16. Fereja TH, Lenjesa JL. Analysis of rational use of drugs as of facility indicators and patient care indicators practices at four selected hospitals of West Ethiopia: Policy implication. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015;9(3):48-52.
17. Maftuhah A, Susilo R. Waktu tunggu pelayanan resep rawat jalan di depo farmasi RSUD Gunung Jati Kota Cirebon tahun 2016. *Medical Sains*. 2016;1(1):39-44
18. Aslam A, Khatoon S, Mehdi M, Mumtaz S, Murtaza B. Evaluation of rational drug use at teaching hospitals in Punjab, Pakistan. *Journal of Pharmacy Practice and Community Medicine*. 2016;2(2):54-7.